

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy

Disertační práce

Chyby v prediktivním kódování vizuální informace u schizofrenie

Disturbances in the predictive coding of visual information in schizophrenia

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne

Mgr. Petr Adámek

Podpis:

Poděkování

V první řadě bych chtěl poděkovat Jiřímu Horáčkovi za vedení práce a všechny dobré rady, které mi v průběhu studia vždy dával, ale i za důvěru, které se mi od něj dostalo v rámci plánování a navrhování jednotlivých experimentů. Dále pak Dominice Grygarové, Ladislavu Kesnerovi a Edovi Bakštejnovi, kteří mi vždy rádi pomohli a poradili. Mé ženě Gabriele za grafickou úpravu celé práce a celkovou podporu. Mým dcerám za to, že byly trpělivé, když jsem jim nemohl věnovat tolik času, kolik by si zasloužily. V neposlední řadě také všem participantům, kteří se zúčastnili výzkumů a hlavně všem spoluautorům jednotlivých studií.

Tato práce byla podpořena granty Grantové agentury Univerzity Karlovy (GAUK) č. 1313820 a 1070119, grantem Agentury pro zdravotnický výzkum ČR (AZV ČR) č. NU21-04-00405, programem Spolupráce (Neurovědy) Univerzity Karlovy a programem institucionální podpory MZ ČR – DRO (NUDZ, 00023752). Žádný z autorů není ve střetu zájmu. V rámci práce také byly použity nástroje umělé inteligence pro rešerše, opravu textů, a jejich stylistickou editaci (Research Rabbit, Grammarly, DeepL a ChatGPT 4).

Identifikační záznam

ADÁMEK, Petr. *Chyby v prediktivním kódování vizuální informace u schizofrenie. [Disturbances in the predictive coding of visual information in schizophrenia]*. Praha, 2024. 109 stran / 3 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Neurovědy. Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.

Klíčová slova:

zrak, salience, vizuální kognice, eye tracking, schizofrenie, dopamin

Keywords:

Vision, Salience, Visual Cognition, Eye Tracking, Schizophrenia, Dopamine

Abstrakt

Předkládaná práce je věnována problematice vizuální percepce a jejímu narušení u pacientů se schizofrenií. Je zde představen vztah mezi dopaminergních modulací na úrovni retiny a jejím možným spojením s rozvojem schizofrenie (SCHZ) (Adámek et al. 2022). Tvorba aberantního signálu na úrovni sensorické periferie se s největší pravděpodobností spolupodílí na narušení vztahu mezi bottom-up percepcí a na ní navázanou top-down kognicí (Silverstein et al. 2020). Dochází zde k narušení vizuální salience a s tím spojenému snížení schopnosti integrace vizuálního vjemu do proudů vědomí (Kapur 2003). Těžiště první, teoretické části disertační práce, tkví v představení aktuálního stavu poznání změn zrakové percepce u SCHZ populace, a to na jednotlivých úrovních prekortikálního okruhu zpracování vizuálního perceptu (sítnice, zrakový nerv, LGN), přičemž bude pozornost věnována i jejich vlivu na vyšší vizuální kognici jako takovou. Je zde rozebírána problematika vztahu mezi patofyziologickými změnami zrakové prekortikální dráhy a změnami v kortikálních oblastech u SCHZ pacientů. Druhá část předkládané práce je věnována dvěma experimentům. První zkoumá fungování vizuální percepce a kognice, a jejich vztah k top-down a bottom-up processingu, respektive kontextu jaký hrají při utváření pozornosti a vyhodnocování vizuální scény. Výsledky potvrdily, že kombinace afektivního cue s fyzikálně salientním detailem dokáže modifikovat okulomotorické pohyby diváka a zároveň ovlivnit i způsob afektivního hodnocení neutrální scény. Druhý experiment představuje inovativní metodologický přístup aplikující matematické predikční modely vizuální salience na mapování vztahů mezi bottom-up a top-down processingem u SCHZ populace. Ukázalo se, že bottom-up salienční modely jsou schopny lépe predikovat okulomotorické chování SCHZ pacientů než zdravých kontrol. Na druhou stranu top-down modely lépe predikovaly fixace zdravých kontrol. Celkově se tak předkládaná práce snaží doplnit současnou diskuzi o nových metodologických přístupech ke zkoumání processingu vizuálních informací a jejich vztahu k narušené kognici u SCHZ populace.

Abstract

The dissertation is focused on the problem of visual perception and its disturbance in patients with schizophrenia. The relationship between dopaminergic transmission at the retinal level and its possible association with the development of schizophrenia (SCHZ) is presented (Adámek et al., 2022). Aberrant signal formation at the level of the sensory periphery most likely contributes to the disruption of the relationship between bottom-up perception and the associated top-down cognition (Silverstein et al., 2020). There is a disruption of visual saliency and an associated reduction in the ability to integrate visual perception into the stream of consciousness (Kapur, 2003). The focus of the first theoretical part of the dissertation is to present the current knowledge of visual perception changes in the SCHZ population at the different levels of the pre-cortical visual perception processing circuit (retina, optic nerve, LGN). Attention will be paid to their influence on higher visual cognition. This section will also introduce the relationship between pathophysiological changes in the visual precortical pathway and changes in cortical areas in SCHZ patients. The second part of the present work is devoted to two experimental researches. The first examines the functioning of visual perception and cognition, their relationship to top-down and bottom-up processing, respectively, and their context in shaping attention and visual scene evaluation. The second experiment presents an innovative methodological approach applying mathematical prediction models of visual saliency to map the relationship between bottom-up and top-down processing in the SCHZ population. Overall, the present work thus seeks to add to the current debate on novel methodological approaches to investigating visual information processing and its relationship to impaired cognition in the SCHZ population.

Seznam zkratek

AC	amakrinní buňka
ACE	afektivní cueingový efekt
Ach	acetylcholin
BC	bipolární buňky
CBC	bipolární buňka čípků
CF	cueningový efekt
CNS	centrální nervový system
CPT	Continuous Performance Test (Test trvalé pozornosti)
DA	dopamin
DAC	dopaminergní amakrinní buňka
DUP	délka neléčené psychózy
EEG	elektroencefalograf
ELM	vnější limitující membrána
EML-Net	Expandable Multi-Layer NETwork
ERG	elektro retinogram
ESO	Early-Stage Schizophrenia Outcome
ET	eye-tracking
FEF	frontální oční pole
FMRI	funkční magnetická resonance
FS	fyzikální salience
GBVS	Graph Based Visual Saliency
GCL	vrstva gangliových buněk
GMV	šedá hmotnost mozku
HC	horizontální buňka
HSF	vysoké prostorové frekvence
CHLPMZ	Chlorpromazine
IAPS	International Affective Picture System
ID	jedinečný identifikátor účastníka
imageCat	kategorie obrázků
IN	interneurony
INL	vnitřní jádrová vrstva
IPL	dolní parietální lalok
ipRGC	vnitřně fotosenzitivní RGC
IS/OS	vnitřní a vnější segmenty tyčinek a čípků
IT	inferiorní temporální kůra
KC	koniocelulární
LGN	laterální genikulární jádro

LME	lineární smíšené efekty
LSF	nízké prostorové frekvence
M	průměr
MC	magnocelulární
MEG	magnetoencefalograf
NEG	negativní
NEU	neutrální
NFL	vrstva nervových vláken,
NMDAr	N-methyl-D-aspartátový receptor
NSS	normalizované skenovací dráhy
NUDZ	Národní ustav duševního zdraví
OCT	optická koherentní tomografie
OFC	orbitofrontální kortex
ONL	vnější jaderová vrstva
OPL	vnější plexiformní vrstva
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PC	parvocelulární
PET	pozitronová emisní tomografie
PFC	prefrontální kortex
PN	pyramidové neurony
POS	pozitivní
RBC	bipolární buňka tyčinek
RC	releová buňka
RGC	gangliová buňka sítnice
RNFL	nervová vlákna sítnice
RP	receptivní pole
RPS	pigmentový epitel sítnice
SD	směrodatná odchylka
SCHZ	schizofrenie
SPL	horní parietální lalok
SPL	horní parietální lalok
sqrt	druhá odmocnina
TK	temporální kůra
TRN	thalamické retikulární jádro
V1	primární vizuální kůra
V2	sekundární zraková kůra
V4	zraková oblast 4
V5/MT	střední temporální zraková oblast
VPV	vnitřní plexiformní vrstva
ZK	zdravé kontroly

Obsah

1. ÚVOD TEORETICKÉ ČÁSTI	19
1.1 Sítnice	23
1.1.1 Morfologické a patofyziologické změny sítnice u SCHZ pacientů	24
1.1.2 Změny elektrofyziologie sítnicových buněk u SCHZ pacientů	26
1.1.3 Biochemie sítnice u SCHZ pacientů	27
1.2 Zrakový nerv a LGN	31
1.2.1 Magnocelulární, parvocelulární a koniocelulární dráhy u SCHZ pacientů	32
1.3 Kortikální integrace a zpracování vizuálních podnětů u SCHZ PACIENTŮ	35
1.4 Souhrn dosavadních poznatků a formulace hypotéz	37
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	41
2.1 Charakteristika experimentálních studií	41
2.2 Studie A: Emoční a kontextuální modifikace – vliv na okulomotorické pohyby a afektivní hodnocení vizuálních scén	42
2.2.1 Metodologický kontext studie A	42
2.2.2 Souhrn hlavních hypotéz studie A	44
2.2.3 Metody studie A	45
2.2.3.1 Participanti	45
2.2.3.2 Použité obrazové databáze	45
2.2.3.3 Tvorba kompozitních podnětů	46
2.2.3.4 Akvizice ET dat	48
2.2.4 Výsledky studie A	49
2.2.5 Diskuse ke studii A	52

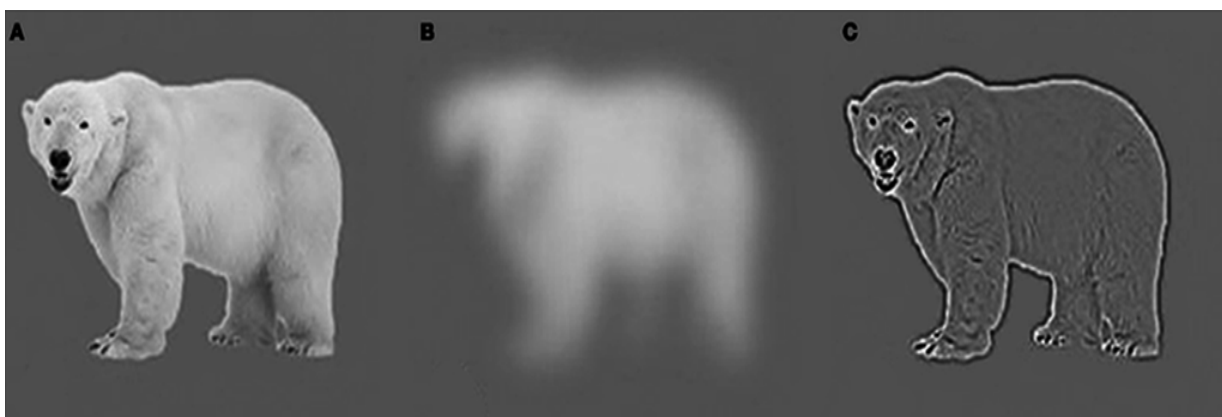
2.3 Studie B: Hodnocení interakce mezi bottom-up a top-down procesingem vizuální informace pomocí matematických predikčních modelů vizuální salience	55
2.3.1 Metodologický kontext studie B.....	55
2.3.2 Souhrn hlavních hypotéz studie B.....	57
2.3.3 Metody studie B.....	58
2.3.3.1 Participanti.....	58
2.3.3.2 Tvorba stimulačního datasetu.....	59
2.3.3.3 Akvizice ET dat	61
2.3.3.4 Kognitivní a psychologické vyšetření	61
2.3.3.5 Preprocessing dat a jejich statistické zpracování	62
2.3.3.6 Salienční modely	64
2.3.4 Výsledky studie B.....	65
2.3.4.1 Rozdíly v úspěšnosti salienčních modelů	65
2.3.4.2 Rozdíly mezi skupinami v bottom-up a top-down predikcích v čase.....	66
2.3.4.3 Sekvenční analýza bottom-up (GBVS) modelu	67
2.3.4.4 Sekvenční analýza top-down (EML-Net) modelu.....	68
2.3.4.5 Meziskupinové rozdíly ve fixacích a celkové fixované ploše stimulu	69
2.3.5 Diskuze ke studii B.....	71
2.4 Diskuze k experimentální části	75
3. ZÁVĚR	77
4. SOUHRN	79
5. SUMMARY	81
6. LITERATURA	83
7. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA	107
8. PŘÍLOHY – ORIGINÁLY UPLATŇOVANÝCH STUDIÍ	109

1 ÚVOD TEORETICKÉ ČÁSTI

Schizofrenie (SCHZ) je obvykle spojena s deficitem ve vnímání, pozornosti, myšlení, verbální fluenci, exekutivních funkcích, pracovní paměti a učení (Kalkstein et al. 2010). Tyto změny se projevují již v iniciální fázi informačního processingu – percepce, která je jako jeden ze základních nástrojů člověka používána k poznávání světa a přizpůsobování se jeho podmínkám. U schizofrenie bylo opakovaně prokázáno narušení mechanismů podílejících se na zpracování základních smyslových počitků – čichových (Kar et al. 2016), somatosenzorických (Chieffi 2019), sluchových (Dondé et al. 2019; Javitt and Freedman 2015) a zrakových vjemů (Butler et al. 2008; Butler et al. 2005; Dondé et al. 2019; Kéri et al. 2005). Všechny tyto oblasti mají pravděpodobně jednoho společného jmenovatele: salience, tedy naši schopnost vyhodnotit to, kdy se některý z podnětů vymyká z okolního kontextu a tím přitáhne naši pozornost. Obecně můžeme salience rozdělit na dvě složky: fyzikální a kognitivní. Fyzikální salience se vztahuje k aspektům podnětu, které automaticky poutají naši pozornost a jsou do značné míry nezávislé na top-down kognici (Yan et al. 2018). Kognitivní salience je naproti tomu orientovaná úkolem, ať už definovaným vnějším agentem nebo našimi aktuálními vnitřními cíly (Melloni et al. 2012). Narušení mechanismů zpracovávajících fyzikální salience ovlivňuje naši schopnost adekvátně reagovat na vnější podněty, což dále ovlivňuje i tvorbu asociací souvisejících s kognitivní salience. Důsledkem je narušená schopnost přisuzovat adekvátní význam jednotlivým podnětům z vnějšího prostředí (Chun et al. 2019). Kapur ve svém modelu aberantní salience popisuje, jak dysregulované hyperdopaminergní stavy na buněčné úrovni mohou vést k přisuzování aberantní salience jednotlivým zkušenostem na úrovni psychologického prožívání (Kapur 2003). Salience jako taková je však složitý, dlouhodobý proces, který odráží naše vnitřní modely světa, jež nemusí být u SCHZ stabilní, a to v důsledku zkreslených a nestabilních sensorických signálů (Adámek, Langová and Horáček 2022).

Hlavním tématem této disertační práce je zrak a jeho vztah k utváření aberantní salience a vnitřních modelů světa u pacientů se SCHZ. Tento výběr není náhodný a je založený na skutečnosti, že zrak je naším nejrozvinutějším smyslem (Hirst et al. 2018;

Stokes and Biggs 2014), kterému je dedikována značná část našeho mozku – u primátů je to více než jeho polovina (Levin et al. 2011). Vzhledem k limitované kapacitě zrakové kůry při zpracování informací dostupných ve zrakovém poli při percepci (Sziklai 1956), je velmi důležité správně shlukovat zrakové vjemy podle hierarchie důležitosti, která je odvozena na základě našich předchozích zkušeností, tedy na základě vnitřního modelu světa, utvářeného v čase kombinací neuronálních filtrů a feedback mechanismů, které ho postupně utvářejí. Tento mechanismus umožňuje mozku efektivně zpracovávat vizuální signály a zaměřit svou omezenou výpočetní kapacitu a pozornost pouze na ty části scény, které jsou podvědomě vyhodnoceny jako důležité (Carrasco 2011; Wässle 2004). Limity výpočetní kapacity souvisejí především s fyziologickými aspekty samotných neuronů a funkčních obvodů citlivých na různé prvky obsažené v rámci vizuální scény (Kamkar et al. 2018; Ungerleider and G 2000). Mozek řeší tuto omezenou kapacitu pro přidělování pozornosti pomocí predikčních mechanismů (Rauss et al. 2011). Vstupu vjemu do vědomí předchází rychlá podprahová percepce scény (bottom-up), která vychází z jejích fyzikálních aspektů (kontrast, jas a nízké prostorové frekvence). Takové vyhodnocení vizuálního perceptu nám pomáhá rychle se zorientovat a zaměřit pozornost v dalším kroku. Zde vstupují do hry vyšší (top-down) kognitivní procesy. Ty již souvisejí s kognitivní salinci, která je utvářena naším predikovaným očekáváním (Adámek, Langová and Horáček 2022; Panichello et al. 2013). Rychlá bottom-up vizuální percepce je založena na extrakci signálu o nízkých prostorových frekvencích (LSF) ze zrakových podnětů a poskytuje obecné informace o tvaru a orientaci objektů. LSF slouží jako vstupní signál pro tvorbu top-down predikcí, ovlivňujících následnou zrakovou pozornost, a části kortexu spojených se zpracováním vyšších kognitivních procesů souvisejících se zrakovým vnímáním [obrázek 1] (Bar et al. 2006; Gordon et al. 2019; Kauffmann et al. 2014; Panichello, Cheung and Bar 2013). Hlavním důsledkem narušeného procesování LSF je porucha pozornosti a snížená schopnost rychlé integrace významově důležitých podnětů do proudu vědomí (Parr and Friston 2019; Roiser et al. 2009).



[obrázek 1] *Obrázek filtrovaný tak, aby obsahoval (A) informace o nízkých i vysokých prostorových frekvencích, (B) převážně nízké prostorové frekvence, (C) převážně vysoké prostorové frekvence. Informace o nízkých prostorových frekvencích v (B) není dostatečná k identifikaci ledního medvěda, nicméně podstatně omezuje důslednější možné interpretace podnětu. Převzato z Panichello, Cheung and Bar 2013.*

Citlivost retiny k těmto frekvencím je definována zejména dvěma základními faktory. Fyzickou typologií gangliových buněk a jejich specifickou distribucí v rámci retiny. Dendrity trpasličích (midget) gangliových buněk sítnice v průměru pokrývají okolo ~8 μm do ~100 μm plochy a jejich zastoupení je vyšší v rámci fovei (Gilbert 2013; Wandell 1995). Deštníkové (parasol) buňky mají naopak vyšší v periferních částech retiny a velikost jejich receptivního pole je od ~50 μm do ~800 μm (Gilbert 2013; Wandell 1995). Centrální foveální vidění je tak díky své fyziologické struktuře receptivních polí gangliových buněk primárně určeno k akvizici signálu s vysokou prostorovou frekvencí a je zodpovědné za schopnost oka rozlišovat jemné detaily. Čím více se ovšem dostáváme k periferním oblastem sítnice, tím víc se velikost receptivních polí gangliových buněk zvětšuje a stávají se citlivější k nízkým prostorovým frekvencím. Receptivní pole a jejich velikost je ovšem možné modulovat, a to na úrovni horizontálních buněk. Ty jsou spojeny pomocí terčíkových zámků. To, jestli tyto spoje budou propustné pro intracelulární tekutinu, a tudíž i pro průchod elektrochemického vzruchu, ovlivňují hladiny retinálního dopaminu. V rámci fyziologických procesů umožňuje modulace velikosti receptivních polí uzpůsobení oka na ftopické a skotopické podmínky, které se primárně mění v rámci cirkadiálního rytmu. Při vysokých hladinách osvětlení uvolňují AII amakrinní buňky větší množství dopaminu, ten snižuje pravděpodobnost otevření terčíkových spojů u horizontálních buněk, a tím se sítnice stává citlivější k vysokým prostorovým frekvencím. Pokud je naopak retina vystavena nižším hladinám osvětlení, začne být sekrece dopaminu blokována melatoninem. Pravděpodobnost otevření terčíkových spojů u bipolárních buněk je vyšší a receptivní pole se zvětšují. Retina je tak schopná lepší akvizice signálu za skotopických podmínek.

Výskyt poruch zrakové percepce u pacientů se SCHZ je relativně vysoký. Pohybuje se mezi 40–62 % (Phillipson and Harris 1985) a byl popsán i u prodromálního stádia nemoci (Klosterkötter et al. 2001). Změny ve vizuální percepci jsou u pacientů se SCHZ patrné již na úrovni okulomotorické reakce na zrakové podněty (Damilou et al. 2016; Mather 1986; Mather and Putschat 1982). Tyto poruchy se projevují také jako abnormality v percepční organizaci (Paštrnák et al. 2017), citlivosti na kontrasty (Butler et al. 2001; Butler, Zemon, Schechter, Saperstein, Hoptman, Lim, Revheim, Silipo and Javitt 2005) a nepřesnosti ve zpracování pohybujících se objektů (Chen et al. 2004). Dále pak jako abnormality ve vnímání barev (Dahdouh et al. 2022), tvarů (Doniger et al. 2002; Doniger et al. 2001) a lidských postav a jejich emočních projevů (Kogata and Iidaka 2018). Vizuopercepční změny jsou patrné nejen během akutních fází schizofrenie, ale také u pacientů v remisi (Cutting and Dunne 1986; Chieffi 2019). Některé abnormality (narušení volné observace scény a hladkých očních pohybů) se vyskytují i v příbuzenské linii (Hébert et al. 2010; Holzman et al. 1974; Loughland et al. 2004) a populaci se zvýšeným rizikem onemocnění (Benson et al. 2012; Lyu et al. 2023). Longitudinální studie shodně ukázaly možnost selektivně předpovídat rozvoj poruch schizofrenního spektra v rané dospělosti, a to na základě naměřené míry dysfunkce ve vizuopercepčních úlohách měřených u adolescentů z rizikové populace

(Schiffman et al. 2015; Schubert et al. 2005). Abnormality zrakového vnímání jsou považovány jak za biomarker, tak endofenotyp schizofrenie (Gottesman and Gould 2003; Chen et al. 1999).

Narušená vizuální percepce u SCHZ je v současnosti připisována zejména dopaminergní modulaci přicházejícího signálu, respektive schopnosti dopaminu ovlivňovat velikost receptivních polí retiny k určitým složkám vstupního signálu a jeho následnou integraci do vizuálního processingu (Silverstein 2016). Nejčastěji bývá u pacientů popisována porucha zpracování vizuální informace o LSF. V raném stádiu onemocnění a neléčených pacientů s první epizodou se často vyskytuje přecitlivělost k LSF. Ta nakonec přechází v hyposenzitivitu, jež se začíná rozšiřovat i na další prostorové frekvence scény (Born and Bencomo 2020; Silverstein 2016; Skottun and Skoyles 2007). Porucha citlivosti se však neomezuje pouze na LSF a s postupujícím onemocněním se začíná projevat i u středních a vysokých prostorových frekvencí.

Jedním z hlavních důsledků tohoto narušení je porucha pozornosti a neschopnost správně integrovat významově důležité vjemy do proudu vědomí (Parr and Friston 2019; Roiser et al. 2009). U SCHZ byl popsán výskyt abnormalit v mozkové aktivitě (hyper- i hypoaktivace) při vizuopercepčních úlohách, a to v temporální (Silverstein et al. 2010a), okcipitální (Butler et al. 2013; Silverstein et al. 2009), parietální a prefrontální (Dima et al. 2009; Silverstein et al. 2010b) oblasti. Abnormality se objevovaly v závislosti na konkrétních experimentálních úlohách, které odrážely jak narušení mechanismů bazální zrakové percepce založené na nesprávném zpracování zrakových podnětů (bottom-up), tak i narušení mechanismů vizuální kognice zrcadlící nesprávné zpracování vizuálních podnětů ovlivněných a řízených předchozí zkušeností (top-down/feedward sweep) (Butler et al. 2001; Butler, Silverstein and Dakin 2008; Butler et al. 2005; Clark et al. 2013; Martínez et al. 2008; Sehatpour et al. 2010; Silverstein et al. 2006; Silverstein et al. 2009; Uhlhaas et al. 2006). Chyby v prekortikálních oblastech zpracovávajících zrakový vjem (retina, zrakový nerv, thalamus) způsobují akumulaci následných chyb v oblastech zapojujících vyšší kognitivní procesy. Tento nestabilní šum a snížení toku informací v prekortikálních zrakových drahách pravděpodobně vede k systematickému a nerovnoměrnému zkreslení signálu, kdy mozek vyhodnocuje a modeluje prožívanou situaci na základě neúplných nebo nesprávných vstupních signálů a není schopen je správně modulovat a integrovat do vědomí (Butler et al. 2007; Javitt and Freedman 2015; Silverstein et al. 2015). Nízký poměr signálu k šumu (de Lecea et al. 2012) přináší zejména zvýšenou míru nejasnosti související s povahou vjemu/signálu. Tento jev nakonec vede k narušení vlastních rozhodovacích procesů (Shoshina et al. 2020). Kompenzatorními mechanismy jsou například výskyt překrývajících se receptivních polí buněk sítnice a zvýšená míra inhibice v prekortikálních oblastech zpracovávajících zrakovou informaci. Inhibice je způsobena vyšším počtem chyb a nadměrným zesílením poměru senzorických a šumových signálů (Silverstein, Fradkin and Demmin 2020). Takovéto patologické procesy mohou být rovněž zprostředkovány dopaminem (DA) (Roy and Field 2019), acetylcholinem (ACh) (Herzog et al. 2013), a glutamátem (Uno and Coyle 2019), jejichž dysregulace modifikuje elektrofyziologickou odpověď na vnější podněty.

Modulaci top-down signálů zajišťuje několik vzájemně se doplňujících mechanismů a vzhledem k tomu, že kvalita zrakové percepce ovlivňuje vyšší kognitivní funkce, mohou poruchy všech modulačních mechanismů vést k různým kognitivním příznakům schizofrenie. Ty se projevují v úlohách náročných na pozornost, pracovní paměť nebo asociační a exekutivní funkce. Pozornost a pracovní paměť jsou poté základem vyšších kognitivních procesů, jako jsou asociativní a exekutivní funkce. Ty pak v rámci zpětnovazebných (feedback loop) exekutivních procesů kontrolují pozornost a pracovní paměť (Gazzaley et al. 2007; Griesmayr et al. 2014; Kane et al. 2016).

Top-down mechanismy, stejně jako zpracování vizuálního podnětu na úrovni bottom-up, mohou být narušeny patologickými změnami v kortikálních a subkortikálních oblastech mozku. Tyto procesy byly zdokumentovány jak u pacientů se schizofrenií, tak v rámci animálních modelů. Postmortem výzkumy a neinvazivní neurovizuální studie mozku SCHZ pacientů odhalily patologické změny. Jedná se zejména o zvětšení postranních komor a zmenšení šedé a bílé hmoty v podkorových a korových oblastech (Jiang et al. 2018; Takayanagi et al. 2020; Vita et al. 2012). Pomocí operativních lézí v prefrontální mozkové kůře (PFC), ventrálním hipokampu (homologickém s frontálním hipokampem u lidí), amygdale nebo nucleus accumbens byly u hlodavců modelovány příznaky podobné schizofrenii. Zajímavé je, že tyto léze vedly ke změně konektivity, neurochemie limbického okruhu a k modifikacím cytoarchitektury PFC (Benes 2010; Daenen et al. 2003; Kalus et al. 2000; Melicher et al. 2015; Venkatasubramanian et al. 2008). V součtu tak mohou být aberantní perceptory vznikající v rané fázi vizuálního vnímání kandidátem na společný mechanismus pro vysvětlení rozvoje základních příznaků schizofrenie.

1.1 SÍTNICE

Informace o vnějším prostředí vstupují do zrakového systému prostřednictvím sítnice. Již zde probíhají rané fáze zpracování a transformace vstupního signálu, který je modulován více než dvaceti typy gangliových buněk zodpovědných za přeměnu zrakové informace na elektrochemický signál, jehož vlastnosti odpovídají různým atributům zrakového perceptu (Roska and Meister 2014).

U pacientů se SCHZ byly zaznamenány abnormality v elektrofyziologických reakcích retiny na stimulaci světlem (Demmin et al. 2018), morfologické změny struktury sítnice (Lee et al. 2013) a změny metabolických procesů sítnice (Silverstein and Rosen 2015). Přestože je zraková percepce jednou z nejintenzivněji studovaných a nejlépe probádaných oblastí neurovědy, studie zabývající se strukturou a funkcí sítnice tvoří pouze 2 % všech publikovaných prací pojednávajících o vizuálním vnímání u SCHZ populace. Přitom právě malfunkce retiny vede nejčastěji ke snížení citlivosti ke kontrastům a vysokým prostorovým frekvencím vizuálního podnětu (Harris et al. 1990; Koizumi et al.

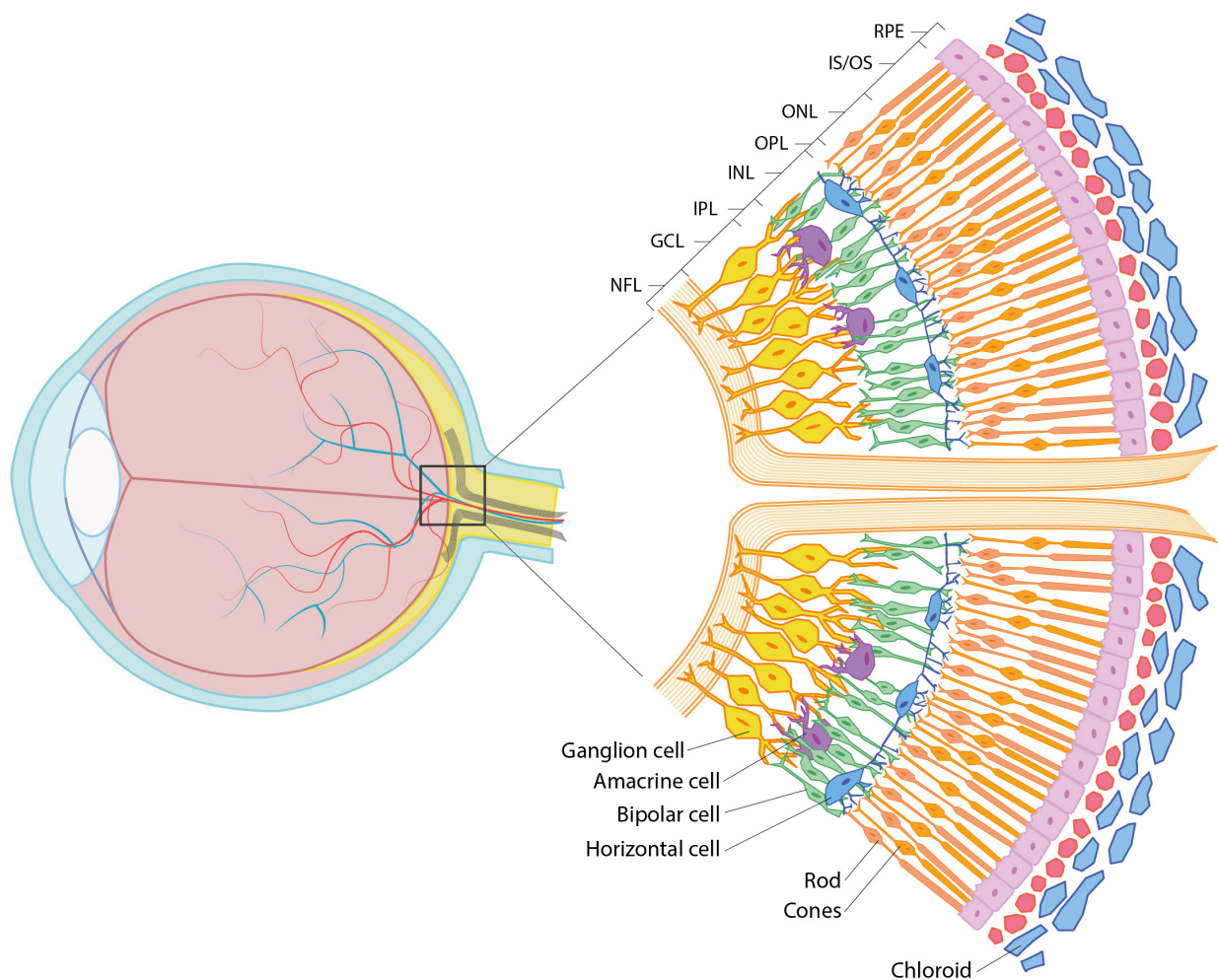
2020; Samani et al. 2018), zkreslené percepce barev, problémům se čtením (Archibald et al. 2011; Urwyler et al. 2014) a některým typům zkreslení zraku a halucinacím (Brandies and Yehuda 2008; ffytche 2009; Silverstein and Keane 2011). Zrakové halucinace jako takové jsou však poměrně vzácným příznakem schizofrenie a jen občas se objevují samostatně, častěji jsou doprovázeny halucinacemi jiných modalit (Clark et al. 2017). Tato skutečnost může naznačovat společný patofyziologický mechanismus, který je základem zrakových halucinací a halucinací v jiných percepčních oblastech. Ve srovnání s pouze unimodálními halucinacemi je kombinace zrakových a sluchových halucinací spojena se zvýšenou závažností snížení objemu šedé hmoty (GMV). Snížení GMV u pacientů při první epizodou s kombinovanými zrakovými a sluchovými halucinacemi je zvláště výrazné v okcipitální kůře a frontoparietálních oblastech (Zhuo et al. 2020b; Zhuo et al. 2020c). Závažnost snížení GMV v určitých oblastech je doprovázena zvýšenou funkční konektivitou a souvisí se závažností zrakových i sluchových halucinací. Mechanismy, které spojují halucinace a snížení GMV, dosud nebyly objeveny (Fallon et al. 2016; Zhuo et al. 2020b; Zhuo et al. 2020c). Zajímavé ovšem je, že byla potvrzena asociace unimodálních sluchových halucinací s těžkými patofyziologickými změnami na retině (Zhuo et al. 2020c). Studie zaměřené na propojení patofyziologických procesů prekortikálního zpracování vizuální informace a jejich vztah k abnormalitám u jiných percepčních modalit tedy mohou společně pomoci odhalit základní mechanismus související s onemocněním SCHZ.

1.1.1 Morfologické a patofyziologické změny sítnice u SCHZ pacientů

Studie *in vivo* s využitím oční koherentní tomografie (OCT) potvrdily změny ve struktuře sítnice. Většina studií se zaměřila na atrofii nervových vláken sítnice (RNFL), která představuje úbytek axonů gangliových buněk a celkové ztenčení makuly (Ascaso et al. 2010). U SCHZ bylo rovněž zaznamenáno ztenčení vnitřní plexiformní vrstvy a vnitřní jádrové vrstvy **[obrázek 2]** (Jerotić and Marić 2018). Zajímavé je, že ztenčení sítnice ve foveální, nazální, parafoveální a temporálně-parafoveální oblasti makuly, stejně jako snížení vnější jaderné a vnitřní plexiformní vrstvy **[obrázek 2]** souvisí se závažností negativních příznaků (PANSS) a selektivním deficitem kontrastní citlivosti LSF (Samani et al. 2018). S postupující progresí onemocnění byl popsán i vztah úbytku gangliových buněk v temporální parafoveální oblasti sítnice s úbytkem magnocelulárních gangliových buněk (Samani et al. 2018).

V současné době je stále nezodpovězenou otázkou, zda strukturální a funkční změny sítnice vznikají v důsledku transsynaptické retrogradní degenerace vycházející z patologií na vyšších úrovních zrakové dráhy, nebo naopak.

Nedávné studie ukázaly, že v raných stádiích schizofrenie dochází ke ztrátě GMV v thalamu (Jiang et al. 2018). S postupujícím onemocněním se snížení GMV rozšiřuje i do čelních laloků a poté do spánkových laloků, týlní kůry a mozečku (Vita et



[obrázek 2] Vrstvy sítnice. Složení jednotlivých vrstev sítnice v oblasti zrakového nervu.

NFL: vrstva nervových vláken, GCL: vrstva gangliových buněk, IPL: vnitřní plexiformní vrstva, INL: vnitřní jádrová vrstva, OPL: vnější plexiformní vrstva, ONL: vnější jaderná vrstva, ELM: vnější limitující membrána, IS/OS: vnitřní a vnější segmenty tyčinek a čípků, RPS: pigmentový epitel sítnice. Ilustrace je inspirována materiály z retinareference.com.

al. 2019). Tyto studie tedy naznačují retrográdní povahu procesu ztráty objemu gangliových buněk sítnice (RGC). Ve chvíli, kdy je snížen celkový objem thalamu, dojde ke ztrátě konektivity axonů RGC, a tím k rozvoji zánětlivých procesů, které je postihnou. Studie OCT ukázaly, že atrofie axonů gangliových buněk a ztenčení makuly se projevují hlavně během chronické fáze onemocnění (Adams and Nasrallah 2018; Hosak et al. 2018). To by také naznačovalo, že retrográdní původ degenerace retinálních buněk je pravděpodobnější než anterográdní hypotéza.

Bez dalších studií však nemůžeme vyloučit anterográdní povahu procesu, který může být zahájen dysregulací DA (Ascaso et al. 2010; Lee et al. 2013) a glutamátového přenosu (Bringmann et al. 2013). V patologických případech jsou oba tyto přenašeče schopny způsobit atrofii sítnice a ztrátu axonů ve specifických vrstvách sítnice. Předpokládá se, že tato ztráta je způsobena nadměrnou stimulací N-methyl-D-aspartátového receptoru (NMDAr). Ta má za následek zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} v RGC, vedoucí k excitotoxickému poškození, pozorovanému v jiných kompartmentech centrálního nervového systému (CNS) (Gracitelli et al. 2015; Hartwick et al. 2008). Mutace genů po-

dílejších se na procesech syntézy oxidu dusnatého, který fyziologicky slouží k aktivaci inhibičních gabamerních interneuronů, byla vyhodnocena jako jeden z rizikových faktorů podílejících se na excitotoxické degeneraci RGC u SCHZ populace (Reif et al. 2011).

Ztenčení jednotlivých vrstev retiny může také souviset s poruchami jejího prokrvení. Nedávné studie využívající OCT angiografii prokázaly změny v mikrovaskulatuře sítnice ve smyslu snížené perfuze i hustoty cév. Tyto abnormality jsou spojeny především se ztenčením RNFL (viz výše) (Silverstein et al. 2021). Předchozí práce rovněž pozorovaly změny v sítnicových venulách, které se rozšiřují především v důsledku chronické retinální hypoxie (De Jong et al. 2008; Meier et al. 2013; Sun et al. 2009). Byl ovšem popsán i vliv zvýšených hladin retinálního DA na velikost sítnicových venul (Huemer et al. 2007).

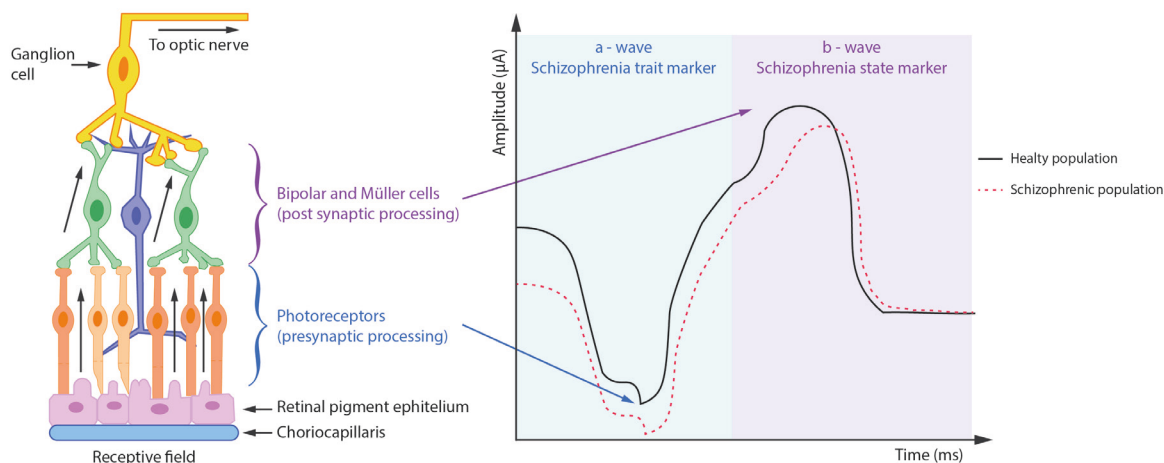
Pokud bychom byli schopni pochopit retrográdní nebo anterográdní původ vzniku morfologických změn, bylo by možné zacílit terapii specificky na tato místa, a tím zpomalit nebo zastavit degradaci jednotlivých buněčných populací sítnice, LGN a zrakového nervu.

1.1.2 Změny elektrofyziologie sítnicových buněk u SCHZ pacientů

Morfologické a biochemické změny na sítnici pacientů se schizofrenií jsou doprovázeny změnami elektrofyziologické odpovědi jednotlivých retinálních buněk na světelnou stimulaci. Abnormality v citlivosti na určité vlnové délky, frekvence a intenzity světla při stimulaci byly zaznamenány pomocí elektroretinografie (ERG) (Demmin et al. 2018). Tyto abnormality se projevují změnami amplitudy a opožděným nástupem elektrofyziologické odpovědi na světelný podnět (latence), ale také ve struktuře α a β vlny (Lavoie et al. 2014). Dosud nejrozsáhlejší ERG studie psychiatrických poruch, která byla provedena (150 pacientů se SCHZ, 150 pacientů s bipolární poruchou a 200 zdravých kontrolních subjektů [ZK]), prokázala snížení amplitudy vlny α a pozdější nástup vlny β při stimulaci zaměřené na elektrofyziologickou odpověď čípkových buněk, a to u obou skupin pacientů (Hébert et al. 2020). Naproti tomu snížení amplitudy vlny β bylo pozorováno pouze u pacientů se SCHZ. Amplituda vlny β je tvořena kumulativní odpovědí Müllerových glií¹ a bipolárních buněk². V obou skupinách pacientů byl rovněž zjištěn pokles amplitud vlny α a vlny α a β při stimulaci zaměřené na kombinovanou elektrofyziologickou odpověď tyčinek i čípků [obrázek 3]. Autoři studie předpokládají, že odchylky v latenci a amplitudě vlny β lze považovat za časný a velmi specifický biomarker schizofrenie. Naopak pokles amplitudy vlny α může pravděpodobně souviset pouze s akutní fází poruchy, protože po osmitýdenní léčbě nebyly mezi pacienty se schizofrenií a ZK pozorovány žádné významné rozdíly (Balogh et al. 2008).

¹ Müllerovy glie jsou v retinálním systému zodpovědné za vylučování neurotransmiterů z mezibuněčného prostoru a regulaci koncentrací draslíku v mezibuněčném prostoru

² Tyto buňky primárně zajišťují spojení mezi vnitřní a vnější plexiformní vrstvou sítnice.

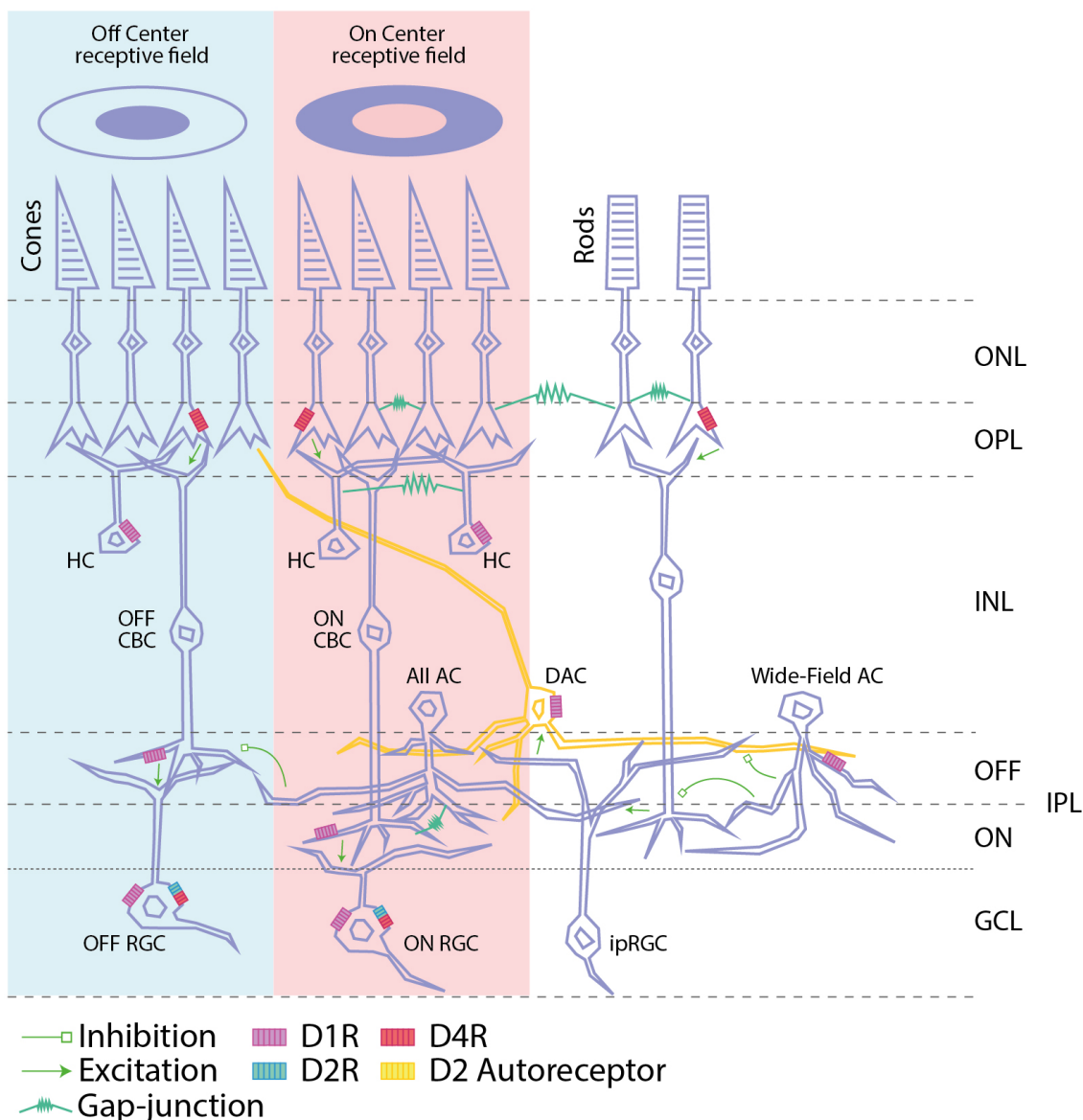


[obrázek 3] Schéma ERG signálu z buněk sítnice.

Ilustrace vrstev sítnice (vlevo) a reprezentativní ERG srovnávající ZK a pacienty se schizofrenií (vpravo). V sítnici adaptované na světlo vyvolá světelný podnět presynaptickou odpověď fotoreceptorových buněk, reprezentovanou poklesem napětí elektrofyziologické odpovědi, tento pokles se označuje jako α vlna. Následná postsynaptická odpověď, zprostředkovaná převážně bipolárními a Müllerovými buňkami, vytváří navýšení napětí označované jako β vlna. Amplituda vlny α (měřená od počátku stimulace po naměřené minimum α) závisí na intenzitě světelného podnětu a integritě fotoreceptorů. Amplituda vlny β (měřená od minima vlny α po vrchol vlny β) závisí na vlně α a na integritě přenosu signálu v sítnici. Překresleno z webové ilustrace Hanjina Deivasse.

1.1.3 Biochemie sítnice u SCHZ pacientů

Jak je naznačeno výše, změny v patofyziologii sítnice u SCHZ populace jsou doprovázeny biochemickými změnami, které vyplývají z nerovnováhy v excitační a inhibiční neurotransmisí. Jedním z nejdůležitějších katecholaminergních neuromodulátorů dosahujících nejvyšší lokální koncentrace v primárním zrakovém systému na sítnici je DA (Brandies and Yehuda 2008; Gracitelli et al. 2015). DA je jedním z hlavních neuromodulátorů v mozku savců a v rámci teoretického modelu schizofrenie je považován za ústřední mediátor pozitivních příznaků prostřednictvím dopaminergní mezolimbické dráhy a také negativních příznaků prostřednictvím mezokortikální dráhy (Gründer and Cumming 2016). Kromě toho dopaminergní látky, jako jsou kokain a amfetamin, vyvolávají nebo indukují psychotické stavy (Gracitelli et al. 2015). Koncentrace retinálního DA není konstantní a je ovlivněna různými faktory, zejména cirkadiálním rytmem a věkem (Korshunov et al. 2017). Studie na zvířatech potvrdily, že koncentrace retinálního DA je regulována prostřednictvím stimulace hypotalamu s následnou aktivací retinopetálních neuronů, které uvolňují histamin. Axony těchto neuronů procházejí optickým nervem až k hranici vnitřní plexiformní a jaderné vrstvy, kde ovlivňují rychlost uvolňování mezibuněčného histaminu, který se váže na D_1 R receptory amakrinních buněk uvolňujících DA (Frazao et al. 2011; Ortiz et al. 2017). Existence tohoto mechanismu u člověka je prozatím odvozena pouze na základě nepřímých důkazů. Aktuální neinvazivní metody pracují zejména s modulací β vlny na ERG křivce v závislosti na pozitivní stimulaci za pomoci potravy (aktivace hypotalamu) nebo podáváním DA agonisty methyلفenidátu (Nasser et al. 2013).



[obrázek 4] Distribuce DA receptorů v buňkách sítnice.

Schéma zapojení sítnicových buněk exprimujících specifické DA receptory. DA receptory D_1R , D_2R a autoreceptory D_4R a D_2R lokalizované na různých typech buněk jsou vyznačeny fialově, zeleně, žlutě a červeně. Dopaminergní amakrinní buňky (DAC; oranžově) se stratifikují především v zevních vrstvách IPL a vysílají axonům podobné dendritické výběžky do zakonšení čípků v OPL a do vnitřních vrstev IPL, kde se napojují na All amakrinní buňky (AC). Synaptická excitace a inhibice je znázorněna šipkami (zeleně). Gap-junctions jsou znázorněny jako pilovité symboly. Dva soustředěné kruhy v horní části představují ON a OFF center RGC, které reagují opačně na světelnou stimulaci svých receptivních polí. DAC: dopaminergní amakrinní buňka, HC: horizontální buňka, RBC: bipolární buňka tyčinek, CBC: bipolární buňka čípků, AC: amakrinní buňka, RGC: gangliová buňka sítnice, ipRGC: vnitřně fotosenzitivní RGC. Převzato z Roy & Fieldl(Roy and Field 2019).

Většina dopaminergních buněk se nachází mezi vnitřní jadernou a plexiformní vrstvou sítnice (Balasubramanian and Gan 2014). Na DA reagují prostřednictvím metabotropních G_sD_1 receptorů umístěných na membráně bipolárních, horizontálních, amakrinních a gangliových buněk (Veruki and Wässle 1996) a prostřednictvím metabotropních G_iD_2 receptorů na membránách tyčinek i čípků [obrázek 4]. D_2 recep-

tory jsou přítomny také na amakrinních buňkách AII uvolňujících DA. D_2 receptory na těchto buňkách fungují jako autoreceptory regulující uvolňování DA (Biedermann et al. 1995; Veruki 1997; Witkovsky 2004).

Extracelulární DA moduluje stupeň excitability buněk sítnice přímo i nepřímo. Přímé spojení funguje prostřednictvím synaptické nebo volumetrické transmise a následného navázání na D_1 a D_2 receptory. Nepřímý vliv DA na buňky sítnice probíhá několika možnými způsoby. 1) Mění pravděpodobnost otevření/uzavření membránových iontových kanálů, ale také délku a frekvenci jejich otevření/uzavření (Piccolino et al. 1984). 2) Reguluje rovněž excitabilitu horizontálních mezibuněčných terčíkových zámků ve vnitřní plexiformní vrstvě, kde pokles koncentrace DA zvyšuje propustnost gap junctions v AII amakrinních buňkách. Jejich aktivita moduluje excitabilitu metabotropních bipolárních buněk (BC) typu ONcenter (Bloomfield and Dacheux 2001) **[obrázek 4]**. Excitované AII amakrinní buňky mají inhibiční účinek na ionotropní OFF-center BC **[obrázek 4]**, a proto potlačují zkreslení a šum při frekvencích a intenzitách akčních potenciálů, které se přenášejí na gangliové buňky (Demb and Singer 2012). Naopak zvýšené koncentrace DA inhibují horizontální komunikaci a propustnost gap junctions v AII amakrinních buňkách, a zároveň mění kontinuitu změn akčních potenciálů v ON-center BC (Daw et al. 1989; Li et al. 2013; Witkovsky 2004). To zvyšuje citlivost fotoreceptorů na lokální stimulaci, a naopak inhibuje jejich citlivost k periferní stimulaci. Kolísání extracelulární koncentrace DA remoduluje charakter signálu vycházejícího z RGC a BC a ovlivňuje tak signál z ON- a OFF-centra receptivních polí (Jurišić et al. 2020). Dlouhodobé patologické změny koncentrací DA mohou vést ke ztrátě prostorového vidění a ztrátě schopnosti vnímat pohybující se objekty (Brandies and Yehuda 2008). 3) DA moduluje odpověď retinálních receptorů GABA_c, které se podílejí na komunikaci mezi čípkou sítnice a bipolárními a horizontálními buňkami – jinými slovy, moduluje intenzitu výstupního signálu z fotoreceptivních buněk prostřednictvím stupně hyperpolarizace membrány, která reguluje její excitabilitu (Qian and Ripps 2001).

Hlavním excitačním neurotransmiterem v sítnici a jediným výstupním neurotransmiterem všech fotoreceptorů je glutamát (Copenhagen and Jahr 1989). Glutamát je uvolňován fotoreceptory během depolarizace (fáze, kdy fotoreceptory nejsou stimulovány světlem) a zvýšení jeho koncentrace ovlivňuje ionotropní OFF-centrum BC. Naopak po stimulaci fotoreceptorů světlem následuje hyperpolarizace, koncentrace glutamátu klesá a stimulují se metabotropní ON-center BC. Glutamátergní systém je obecně spojen s pozitivními, negativními (Samani et al. 2018) a kognitivními příznaky SCHZ (Adams and Nasrallah 2018) prostřednictvím hypofunkce NMDA. Dysregulace NMDA vede také ke zvýšenému uvolňování DA (Javitt 2007), což ovlivňuje rozsah pozitivních příznaků, jako jsou zrakové deformace, halucinace a změněný výkon v psychofyziologickém testování zrakového vnímání (Phillips and Silverstein 2003; Uhlhaas et al. 2007). Změny ve zrakovém vnímání souvisejí také s excitotoxickým poškozením fotoreceptivních buněk a narušují vnímání pohybu a vysokých prostorových frekvencí obrazových podnětů.

ERG testy na hlodavcích ukázaly, že je možné snížit amplitudu vlny β Müllerových buněk při uměle navozeném snížení přenosu glutamátu prostřednictvím glutamátového aspartátového transportéru (Barnett and Pow 2000).

Výše popsané procesy vizuálního vnímání lze studovat podáváním agonistů nebo antagonistů specifických receptorů. Je však obtížné říct, zda k pozorovanému účinku dochází na sítnici nebo až v kaskádě procesů zrakového vnímání. Podávání antagonistů D_2 (haloperidolu, benzhexolu a fluspirilenu) pacientům se SCHZ po dobu tří týdnů způsobilo snížení citlivosti na kontrast zrakových podnětů ve srovnání s ZK. Citlivost však nebyla snížena globálně a závisela na orientaci podnětu ve vertikální nebo horizontální rovině zorného pole (Brandies and Yehuda 2008; Bulens et al. 1989). Antipsychotika (trifluoperazin, flufenazin a haloperidol) rovněž inhibovala citlivost na vysoké a střední prostorové frekvence obrazových podnětů. Naopak opačný účinek byl pozorován u LSF (Harris et al. 1990). V obou případech byla ovlivněna fyzikální salience. Jak u pacientů se SCHZ, tak u zdravých kontrol bylo pozorováno celkové zvýšení citlivosti na kontrast po dopaminergní stimulaci prostřednictvím L-dopy (Domenici et al. 1985; Chen et al. 2003). Hyperdopaminergní stav v časných fázích schizofrenie je zodpovědný za zvýšenou citlivost na LSF a s tím související nadměrnou excitaci gangliových buněk, které tvoří magnocelulární dráhy zodpovědné za vedení signálu do zrakové kůry (Kéri and Benedek 2007). Je pravděpodobné, že všechny výše uvedené účinky souvisejí se schopností DA ovlivňovat velikost a citlivost receptivních polí sítnice pro prostorové frekvence (Zhang et al. 2011a), a to prostřednictvím inhibice gap junction horizontálních buněk sítnice a snížení amplitudy signálu vyvolané světlem dopadajícím na fotoreceptory. Oba tyto účinky mají fyziologický základ v dopaminergních mechanismech souvisejících s adaptací na fotopické a skotopické podmínky a circadiálním rytmem (Brandies and Yehuda 2008).

V rámci embryonálního vývoje se retina formuje z neuroektodermu předního mozku. Díky tomu s mozkiem sdílí mnoho biologických procesů, včetně úlohy neurotransmiterů a jejich receptorů, laterálního propojení a mechanismů zpětné vazby (Dowling 1987). Z tohoto důvodu je retina považována za součást CNS. Změny ve fungování sítnice proto mohou být velmi těsně spojovány se samotným SCHZ onemocněním, jeho průběhem a vlivy antipsychotické medikace (Demmin et al. 2020; Dowling 1987). Některé z pozorovaných dysfunkcí sítnice mohou souviset s dalšími faktory a komorbiditami, jako jsou systémová onemocnění (diabetes, hypertenze), kouření, antipsychotická medikace, užívání drog, pohlaví, obezita, pozornost, stupeň vzrušení a motivace. Ty ovlivňují sítnici prostřednictvím histaminergních a serotoninergních vstupů z mozkových oblastí (Silverstein, Fradkin and Demmin 2020).

Patologii funkcí sítnice lze obecně charakterizovat ve dvou základních kategoriích: 1) hypofunkce způsobená poškozením buněk sítnice v důsledku dysregulace glutamátu a 2) hyperfunkce způsobená nadměrně vysokou koncentrací DA. Obě tyto polohy však způsobují modulaci optosenzorických signálů, které se dále přenášejí do vyšších úrovní prekortikálních a kortikálních okruhů zpracovávajících vizuální informaci.

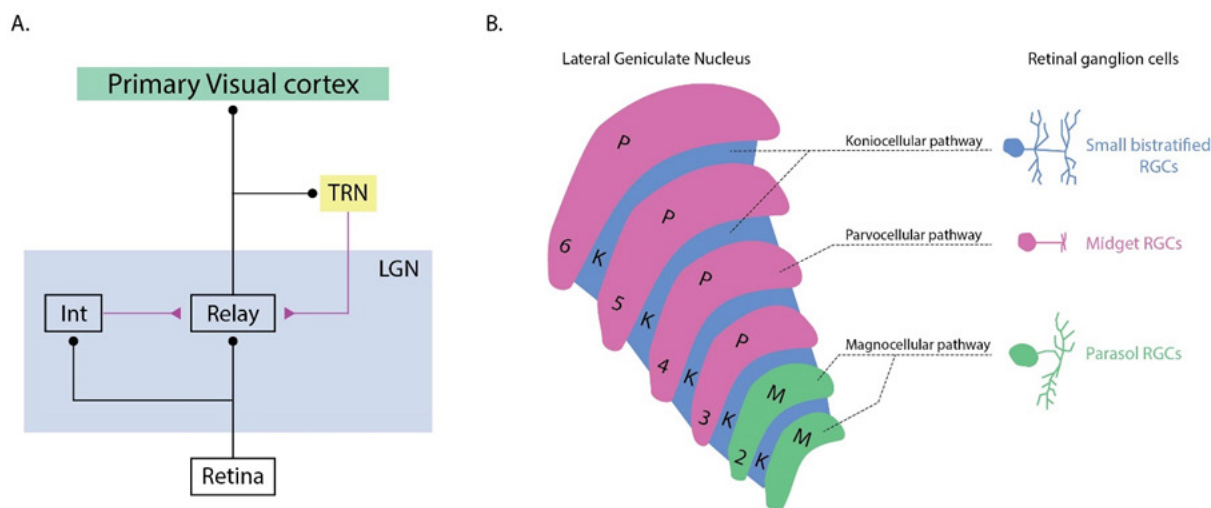
1.2 ZRAKOVÝ NERV A LGN

Malá část optických vláken je ze sítnice vedena do retinohypotalamického traktu, který vede do předního hypotalamického jádra. Toto spojení ovlivňuje dilataci (sympatikus) a konstrikci (parasymptikus) zornic (Pelino and Pizzimenti 2014). 90 % signálu ovšem prochází axony gangliových buněk, které tvoří tři nezávislé dráhy (magno-, parvo- a koniocelulární) uvnitř zrakového nervu, do chiasma opticum, kde se určitá část nervových vláken kříží, a dále do LGN thalamu (Cao et al. 2011). V LGN dochází k regulaci, časování/distribuci a modulaci síly výstupního signálu ze sítnice do specifických částí primární zrakové kůry (V1) (Casagrande and Ichida 2011). Regulace výstupního signálu z LGN je však velmi složitý proces regulovaný několika mechanismy feedforward kontroly. Nejvýznamnějšími mimosítnicovými vstupy, které ovlivňují charakter výstupního signálu z LGN, jsou glutamátergní vstupy z buněk VI. vrstvy VI. Glutamát v LGN působí jak na ionotropní, tak na metabotropní receptorové dráhy a přímo ovlivňuje depolarizaci membrán reléových buněk (RC). LGN se v zásadě skládá ze dvou tříd buněk. Jednak z glutamátergní RC, které vysílají axony do zrakové kůry. Druhou přítomnou třídou buněk jsou interneurony (IN) s lokální konektivitou uvnitř LGN [obrázek 5a]. Zrakový signál je v LGN regulován lokálními inhibičními neurony a inhibičními neurony thalamického retikulárního jádra (TRN). Tyto neurony jsou propojeny obvody zpětné a feedforward vazby [obrázek 5a]. Feedforward dráha se skládá z klasické triády synapsí (Casagrande and Xu 2004). Aferentní axony zrakového nervu se připojují k dendritům IN a RC LGN. INs a RCs pak vytvářejí dendrodendritické spojení na stejné synapsi. V případě zpětné vazby dostává inhibiční neuron TRN signál z axonu RC. Neuron TRN vyše zpět inhibiční spojení, které končí na dendritu téže RC [obrázek 5]. Oba tyto inhibiční obvody se podílejí na charakteru signálu, který prochází RCs (Casagrande and Ichida 2011; Sherman and Guillery 2006).

Další modulace výstupního signálu pochází z cholinergních zakončení inervujících IN a RC LGN (Krueger and Disney 2019). Podíl cholinergního přenosu na celkové povaze signálu vycházejícího z LGN je značně komplikovaný. Důvodem je přítomnost pomalých metabotropních (M1) a rychlých ionotropních muskarinových ACh receptorů v membránách RC (v obou případech vede jejich aktivace k depolarizaci) (Casagrande et al. 2005). Další ACh M2 receptory jsou přítomny v IN a TRN buňkách a jejich aktivita vede k hyperpolarizaci. Celkově však můžeme říct, že vstupy ACh do LGN mají excitační účinek. RC jsou depolarizovány a inhibiční feedforward a zpětnovazební obvody jsou blokovány (Casagrande and Ichida 2011).

V případě DA je hustota dopaminergní inervace v LGN nižší než ve zbytku thalamu (García-Cabezas et al. 2009). Animální studie prokázaly přítomnost receptorů D_1 a D_2 v membránách RC LGN. Stimulace D_1 receptorů vedla k inhibici jejich excitability. Naopak aktivace receptorů D_2 měla excitační účinek na jejich glutamátergní synapse, (Zhao et al. 2002) a proto se zvýšila celková citlivost na lokální kontrasty v rámci zrakového vnímání (Casagrande and Ichida 2011; Godwin et al. 1996; Nakajima et al. 2019; Varela 2014).

Stejně jako sítnice a další části zrakového systému vykazuje LGN přítomnost receptivních polí reagujících na specifické aspekty zrakové scény (Stidwill and Fletcher 2017). Nedávné studie ukázaly možnou modulaci receptivních polí na základě zpětné vazby z V1 (Poltoratski et al. 2019). Klíčová nevyřešená otázka, zejména pro pochopení zrakových poruch u SCHZ, se však týká vlivu monoaminů a ACh na tuto modulaci.



[obrázek 5] Struktura tří specifických vrstev LGN.

A) Zjednodušené schéma zrakového thalamického obvodu a LGN. Schéma feedforward a feedback inhibičních drah, které ovlivňují RC LGN. Excitační vstupy jsou vyznačeny fialově. Inhibiční vstupy jsou vyznačeny černě. TRN: thalamické retikulární jádro; LGN: laterální genikulární jádro; Int: interneurony. Upraveno podle Casagrande & Xu (CASAGRANDE and Xu 2004).
 B) Schéma LGN s typem gangliových buněk. RGC: retinální gangliové buňky. Překresleno z Kim et al. (Kim et al. 2021).

1.2.1 Magnocelulární, parvocelulární a koniocelulární dráhy u SCHZ pacientů

Morfologická struktura LGN, která odráží i funkční rozložení optické dráhy, je charakteristicky tvořena pouhým okem viditelnými vrstvami. Tyto vrstvy se skládají ze tří samostatných nervových drah rozdělených do dvanácti vrstev (čtyři dorzální parvocelulární [PC], dvě ventrální magnocelulární [MC] a šest koniocelulárních [KC] mezivrstev) [obrázek 5b]. Jednotlivé vstupní dráhy sítnice se liší nejen citlivostí svých buněk na prostorové frekvence obrazu, vlnové délky elektromagnetického spektra a kontrast, ale také vlastní fyzickou morfologií (Xu et al. 2001).

Většinu dráhy MC tvoří axony parasolových RGC (Kim et al. 2021). Sítnice primátů se skládá ze dvou typů parasol puncta: ON-parasolových buněk depolarizujících se při dopadu světla na střed svého receptivního pole a OFF-parasolových buněk s opačnou reakcí (Yan et al. 2020). Tyto buňky mají ve srovnání s trpasličími RGC větší dendritické pole (30–300 μm) a jejich vstupní signál je přibližně z 80 % tvořen aktivitou amakrinních buněk, přičemž zbytek signálu tvoří BC. MC dráhy reagují na rychlost a směr pohybu objektu – jeho prostorovou lokalizaci. Jsou citlivé na nízké kontrasty a LSF. Na druhou stranu mají vysoké

časové rozlišení. Podíl vstupního signálu z tyčinek a čípků do MC drah závisí do značné míry na světelných podmínkách (Cao et al. 2010) **[tabulka 1]**. MC pomáhají při stereopsii, vnímání hloubky, hyperacuity a rozpoznávání objektů ve zrakové scéně, včetně asociací mezi nimi a oddělení jednotlivých objektů od pozadí (Kim et al. 2021; Marosi et al. 2019b). MC hrají ústřední roli při vnímání celkové organizace podnětu (Shoshina et al. 2021), jsou vysoce myelinizované a přenos signálu do zrakové kůry je ve srovnání s dalšími dvěma drahami podstatně rychlejší. MC dráhy také zastávají klíčovou roli při řízení pohybů očí a při koordinaci mezi naším tělem a pohybujícími se objekty (Poltoratski et al. 2019).

Signál procházející MC drahami je dále zpracováván a pokračuje do specifických oblastí V1. Některé nedávné studie však pokračování MC drah do dorzálního proudu zpochybnilo na základě koaktivace oblastí ventrálního proudu nízkými prostorovými frekvencemi při některých specifických zrakových úlohách (Skottun 2015; Vaziri-Pashkam et al. 2019).

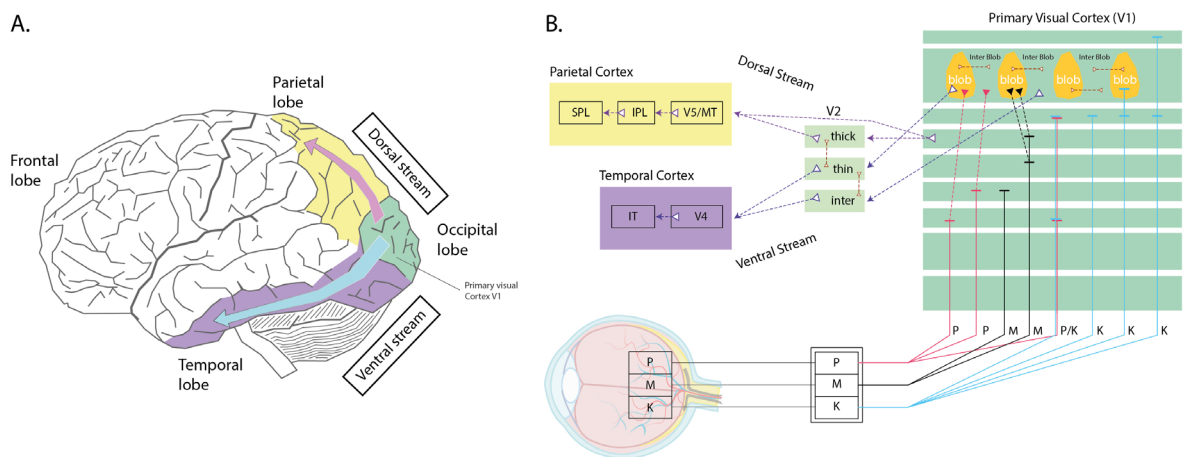
PC dráhy jsou převážně tvořeny trpasličími RGC. Tyto buňky mají malá těla a jejich dendritické větvení má v centrální části sítnice průměr pouze 5–10 μm (v periferních oblastech může dosahovat až 225 μm) (Dacey 1993; Kim et al. 2021). To odpovídá menším receptivním polím. Trpasličí buňky jsou lokalizovány především v centrální části sítnice a vytvářejí spojení jedna ku jedné s BC, které přijímají signál z jednotlivých čípků (Kling et al. 2019). Stejně jako u parasolových RGC existují trpasličí RGC typy ON- a OFF-center. PC dráhy jsou citlivé na barvy, vysoké prostorové frekvence, tvar a další detaily objektů ve vizuální scéně **[tabulka 1]**. Jejich rychlost přenosu nervových impulsů a stupeň myelinizace jsou nižší. Součet jejich membránových potenciálů je lineární s nízkou rychlostí akčního potenciálu **[tabulka 1]**. Jsou také schopny reagovat během celého trvání podnětu. PC dráhy končí především v dolních částech IVC vrstvy V1 (IVC β a IVCctr), přičemž určitá část zakončení se nachází také ve vrstvě IVA **[obrázek 6]**.

Charakteristika	Magnocelulární	Parvocelulární	Koniocelulární
Konečný cíl v mozku	Převážně parietální lalok	Převážně temporální lalok	Pravděpodobně V1
Citlivost na pohyb a blikání	Velmi citlivé	Necitlivé	Není dostatečně popsáno
Prostorová frekvenční sumace	Nelineární	Lineární	Lineární
Citlivost k detailům	Dobré rozlišení hrubých detailů	Dobré rozlišení jemných detailů	Překrývání buněk MC a PC
Schopnost detekovat kontrast	Citlivost na objekty s nízkým kontrastem	Citlivost na vysoce kontrastní objekty	Překrývání buněk MC a PC
Citlivost k neostrotem	Relativně necitlivé na neostrost	Citlivé na neostrost	Není dostatečně popsáno
Oblast zorného pole, kde je nejcitlivější	Periferní vidění/velké	Centrální vidění / malé	Není dostatečně popsáno
Schopnost rozlišovat barvy	Necitlivost na barvu	Citlivost na barvu	Žlutá a fialovomodrá citlivost
Prostorová frekvence	Nízká	Vysoká	Překrývání buněk MC a PC
Časová frekvence	Vysoká	Nízká	Překrývání buněk MC a PC
Zpoždění odezvy	Krátké	dlouhé	Střední
Časové rozlišení	Rychle	Pomalé	Střední
Velikost dendritického pole (μm)	30–300 μm	10–100 μm	Není dostatečně popsáno

[tabulka 1] Morfologické a funkční charakteristiky zrakové dráhy.

KC dráhy jsou převážně tvořeny axony malých bistratifikovaných RGC (Patterson et al. 2020). Předpokládá se, že tyto buňky mají podpůrnou funkci pro barevné vidění s nízkým prostorovým rozlišením (Kim et al. 2021). Animální studie na primátech ukázaly citlivost některých skupin KC buněk v LGN na chromatické podněty, fialovomodré (400–470 nm) a žluté (600 nm) vlnové délky a obecný jas (Hall and Colby 2013; Hall and Colby 2014; Hall and Colby 2016). KC dráhy končí v cytochromoxidázových blobech nacházejících se ve II, III vrstvě V1. Některé části těchto blobů jsou přítomny také ve struktuře VI vrstvy. Další zakončení KC drah je poté nespecifické v I, IV α vrstvě V1. Přesná funkce KC mezivrstev dosud není u člověka zcela objasněna (Kverega et al. 2020).

Je důležité připomenout, že velikost receptivních polí hraje důležitou roli v citlivosti na specifické frekvence vnímaného obrazu (Enroth-Cugell and Robson 1984; Welbourne et al. 2018). Tato schopnost je do jisté míry určena specifickou morfologií každé třídy RGC, konkrétně velikostí jejich dendritického pole. Za normálních fyziologických podmínek jsou receptivní pole jemně vyladěna pomocí DA, což umožňuje adaptaci na specifické světelné podmínky okolního světa (Levin et al. 2011; Witkovsky 2004). Budoucí výzkum by měl odpovědět na otázku, nakolik DA a morfologické změny sítnice u pacientů se SCHZ mění citlivost receptivních polí člověka a jak tyto změny ovlivňují prostorovou integraci zrakového vjemu do vyšších prekortikálních a kortikálních oblastí.



[obrázek 6] Zrakové a mozkové dráhy ventrálního a dorsálního proudu.

A) Ventrální (fialová) a dorsální (žlutá) proud zpracování zrakových informací. B) Podrobné schéma distribuce signálu z PC, MC a KC zrakových drah do LGN a dále do primární (V1) a sekundární (V2) zrakové kůry a následně do dorsálního nebo ventrálního proudu. Překresleno podle Casagrande & Xu (CASAGRANDE and Xu 2004).

1.3 KORTIKÁLNÍ INTEGRACE A ZPRACOVÁNÍ VIZUÁLNÍCH PODNĚTŮ U SCHZ PACIENTŮ

Dřívější studie poukazovaly na ústřední roli MC drah v rámci narušené vizuální percepce u SCHZ populace. Toto narušení bylo popisováno zejména jako snížená schopnost vnímat kontrasty na úrovni nízkých prostorových frekvencí (Butler et al. 2007; Butler et al. 2001; Butler, Silverstein and Dakin 2008; Kéri et al. 2005). Zmíněný přístup byl později z několika důvodů kritizován (Skottun and Skoyles 2007), stěžejní roli hrála nejasnost, zda podněty použité ve studiích skutečně aktivovaly pouze MC dráhy a nedocházelo ke koaktivacím PC a KC drah. Dalším neméně důležitým aspektem byla i nedostatečná možnost rozlišení mezi vlivem subkortikální MC dráhy a kortikálním dorzálním proudem **[obrázek 6]** (Silverstein 2016; Vaziri-Pashkam, Taylor and Xu 2019). Celkové narušení integrace zrakových podnětů v rámci korových oblastí CNS se tedy v současné době přisuzuje mechanismu „gain control“ (Jurišić et al. 2020), který na molekulární úrovni souvisí se schopností integrace signálu na pyramidových neuronech a jejich modulací v rámci feedback a feedforward odezvy. Předpokládá se, že hlavním modulatorem je v tomto případě DA (Born and Bencomo 2020). Animální modely ukázaly, že dopamin dokáže rozdílným způsobem ovlivňovat aktivitu D_1 receptoru v dendritických zakončeních a na těle pyramidových neuronů, což znamená že by tento mechanismus měl být schopen kalibrovat váhu mezi přicházejícím sensorickým vstupem (bottom-up) a predikcí (top-down) vycházející z dřívějších zkušeností (Born and Bencomo 2020; Yang and Seamans 1996).

Obecně se vizuální percepce skládá ze souboru mechanismů optimalizujících akvizici vizuálních informací, a na to navázaných specifických cílů odvozených z aktuálního stavu systému / agenta. Kvalita vnímaných informací je ovlivněna z obou směrů, jak ascendentně (bottom-up), tak descendentně (top-down). V průběhu celého vizuálního processingu je přesně kontrolován zisk³ informací a informace z nižších úrovní vizuálního systému jsou postupně integrovány v rámci vyšších celků (Butler, Silverstein and Dakin 2008). K prekortikálnímu zpracování informací dochází již během projekce signálu ze sítnice do V1 a v podkorových obvodech, jež se následně podílejí na zpracování signálu v CNS. Mezi podkorové struktury podílející se na processingu vizuálního podnětu v CNS řadíme jádra thalamu vyššího řádu (pulvinární, mediodorzální), bazální ganglia a amygdalu. Thalamická jádra vyššího řádu se podílejí na integraci signálu z CNS a na propojení jeho distinktních oblastí či pracovní paměti (Bennett et al. 2019; Parnaudeau et al. 2018). Bazální ganglia se podílejí na filtraci informací, pracovní paměti a pozornosti (Maith et al. 2021) a amygdala spolupracuje na

³ Odvozeno z elektrotechniky, kde tento výraz označuje schopnost systému změnit modulovat vstupní signál.

kontextové analýze informací nebo na přesunu zrakové pozornosti směrem k emočním podnětům (Vuilleumier 2015). Kromě toho je funkce thalamu silně ovlivněna monoaminy a Ach (Casagrande and Ichida 2011). Tyto neuromodulátory zde regulují poměr top-down a bottom-up signálů (Hirata et al. 2006).

Předpokládá se, že top-down processing je iniciován pomocí LSF, které jsou rychle přenášeny MC drahami do zrakové kůry a dorzálním proudem do PFC. Následně pak skrze PC dráhu dochází k časově opožděnému, ale na signál bohatšímu přenosu detailnějších informací doplňujících celistvost vizuálního podmětu (Bar 2003; Tapia and Breitmeyer 2011). Obě tyto dráhy se vzájemně doplňují a informace z nich jsou vzájemně synchronizovány (Lee 2003). Existenci přímé dráhy propojující oblasti raného zrakového zpracování s PFC podporuje i téměř okamžitá reaktivita PFC na zrakové podněty. Při vizuální stimulaci se společně s ranými zrakovými oblastmi koaktivuje i střední kaudální kůra frontálního kortexu. Tato kůra zahrnuje frontální oční pole (FEF), orbitofrontální kůru (OFC) a ventromediální PFC (Kwon et al. 2021). Některé studie polemizovaly s tím, zda jsou MC dráhy přímo propojeny s laterálním PFC (Bar 2003). PFC je zodpovědný za realizaci exekutivních funkcí, plánování a rozhodování. Analyzuje vnitřní a vnější souvislosti informací a zajišťuje top-down kontrolu nad ostatními oblastmi mozku, neuronálními sítěmi a jejich synchronizací (Wunderlich et al. 2011). Přímá projekce již byla prokázána mezi FEF řídicím sakadické procesy a V4 (Hamker 2005; Noudoost and Moore 2011). OFC a ventromediální PFC se spojují s amygdalou a zpracovávají emoční podněty. FEF, OFC, laterální PFC a ventromediální PFC mají spojení s dolní temporální kůrou (TK), klíčovou oblastí pro integraci, sémantickou paměť a rozpoznávání (Zhang et al. 2011b). Předpokládá se, že PFC předává signál přijatý z MC dráhy do TK, která poté informace kategorizuje a integruje. Dále signál pokračuje do okcipitální kůry ovlivňující zaměřenou pozornost. Nyní je detail, který byl vyhodnocen jako důležitý, fixován a začíná akvizice signálu skrze centrální foveální vidění o vysokém rozlišení. fMRI studie zaměřené na vnímání zrakových iluzí navíc ukázaly u pacientů se schizofrenií narušené zpracování top-down signálu (ve frontoparietální síti) a převažující důraz na integraci sensorických vjemů (bottom-up) (Dima et al. 2010; Dima et al. 2009; Silverstein 2016).

Proces integrace zrakových informací se skládá z excitačních a inhibičních signálů, jejichž účelem je obvykle posílit vnímání objektu zájmu a současně potlačit jeho okolí. Okolí nicméně může mít na přesnost identifikace objektu zásadní vliv (Yang et al. 2013). U SCHZ pacientů pozorujeme narušení top-down processingu vizuálních informací v oblasti zapojení exekutivních funkcí, jako je pracovní paměť (Forbes et al. 2009), dlouhodobá paměť a učení (Guo et al. 2019), rozpoznávání objektů (Calderone et al. 2013) nebo obličejů (Marwick and Hall 2008), a integrace kontextu, v němž se daný stimul nebo jeho detail nacházejí (Silverstein 2016).

Abnormality ve zpracování kognitivních signálů v kortexu vedou zpětně ke zkreslení vjemů z okolní reality. Díky této zpětné vazbě dochází k akumulaci zkreslených vjemů, které mohou následně prohlubovat chybovost celého systému. Narušený

bottom-up a top-down processing vizuální informací u pacientů ovlivňují selektivní pozornost, vizuální pracovní paměť, rozpoznávání objektů a obličejů a schopnost zapamatovat si vizuální informace (Anticevic et al. 2011; Bar 2003; Stäblein et al. 2019). Tato nerovnováha vytváří vhodné podmínky pro rozvoj zrakových halucinací, poruch v rámci vnímání vizuálních iluzí a celkové narušení sociální kognice (Jahshan et al. 2017; O'Callaghan et al. 2017). Je možné začít uvažovat o souvislosti mezi poruchami vnímání a kognitivními dysfunkcemi, respektive uvažovat o kognitivních dysfunkcích jakožto důsledku dlouhodobé nerovnováhy mezi poměrem signál / šum u smyslových modalit zrakového vnímání utvářejících naše vnitřní modely světa.

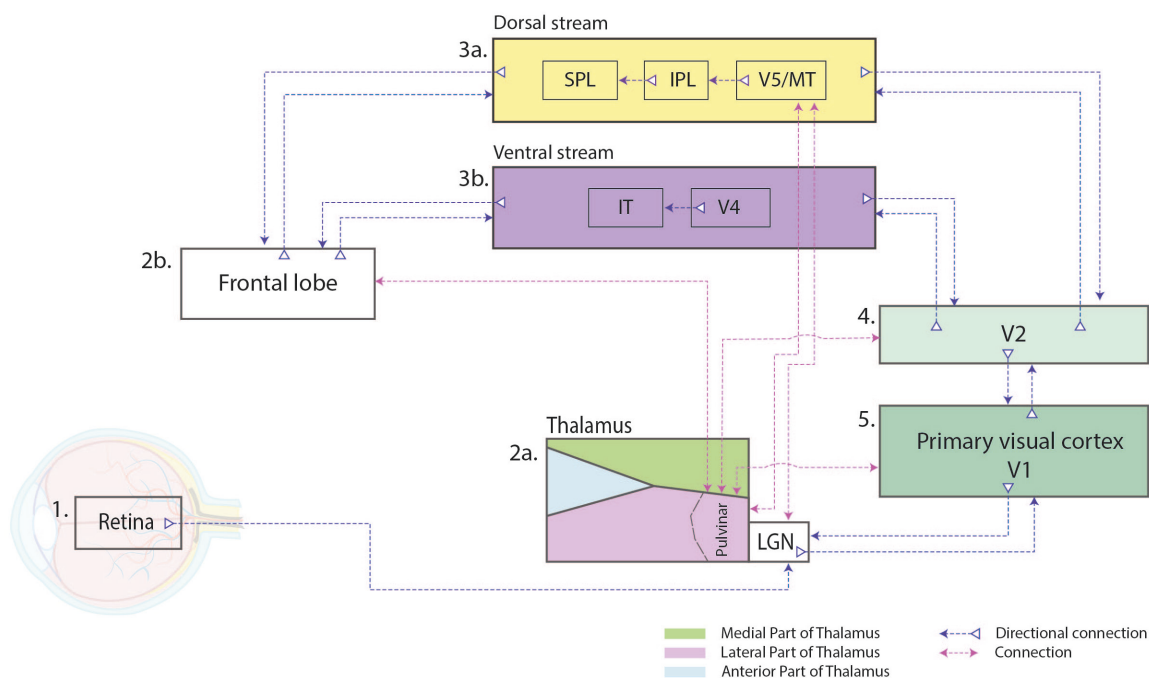
1.4 SOUHRN DOSAVADNÍCH POZNATKŮ A FORMULACE HYPOTÉZ

Zraková percepce, které je dominantním zdrojem informací při vytváření našeho vnitřního modelu světa, ovlivňuje i prožívání reality. Narušení modalit zrakového vnímání u schizofrenie může přispívat k vývoji nesprávného modelu vnímané reality (Corlett et al. 2016), to dále urychluje rozvoj samotného onemocnění.

Jak bylo uvedeno výše, schizofrenie je charakterizována nestabilitou vstupního zrakového signálu s přecitlivělostí na LSF v raných stadiích onemocnění (před a během první epizody). Po ní následuje rozvoj hyposenzitivity postihující další prostorové frekvence zorného pole. Nestabilita vstupního signálu (bottom-up) pak vede k tvorbě zkreslených predikčních modelů, přesněji řečeno, nestabilní poměr signálu k šumu neumožňuje vytvořit stabilní / dominantní model, který by upravoval predikce reality a kontextovou modulaci.

V naší práci jsme formulovali hypotetický model k dalšímu testování. Dlouhodobě nestabilní retinální signál s vysokým poměrem šumu se propisuje do dalších oblastí v rámci prekortikálního okruhu. Tyto oblasti poté zpracovávají signál s vysokým poměrem šumu a je možné, že část informace poskytována vyšším korovým oblastem obsahuje vyšší poměr neúplných nebo chybných signálů. V korových pyramidových neuronech (PN) dochází k další kontextově podmíněné modulaci / abstrakci signálu (Born and Bencomo 2020) ve smyslu potlačení, zesílení nebo synchronizace (Silverstein 2016). Vyšší korové oblasti, v čele s PFC (Alexander and Brown 2018), vytvářejí na základě tohoto signálu predikce (Alexander and Brown 2018). Tvorba dlouhodobě stabilních predikcí je však potlačována proměnlivým a nestabilním šumem z nižších oblastí percepční kaskády. Předpokládáme, že náročný proces adaptace na tento šumový signál ve vyšších korových oblastech může v dlouhodobém horizontu vést k neurotoxickému procesu spojenému se sníženou konektivitou mezi PN, který

brání tvorbě stabilních reprezentací. Redukce šedé hmoty, která je silně spojena se schizofrenií, se přičítá celkovému snížení počtu synapsí na PN (Inan et al. 2013). Tyto změny se pak mohou šířit zpět do nižších stupňů percepční kaskády a přidávat další šum k již tak zašuměnému signálu. Tentokrát však již v důsledku snížené synaptické konektivity. [obrázek 7]



[obrázek 7] Šíření aberantního signálu a následné fyziologické změny.

Toto zjednodušené schéma znázorňuje hypotézu šíření aberantního signálu ze sensorické periferie ve zrakovém obvodu a s ním spojené fyziologické změny. 1 V prodromálních stádiích onemocnění se na sítnici vytváří aberantní signál a ten se dále šíří v prekortikálním a kortikálním zrakovém okruhu. 2a/b Prvními zasaženými oblastmi, které se pravděpodobně nedokáží přizpůsobit nestabilnímu signálu, a kde dochází ke ztenčení GMV, jsou thalamus a oblasti čelního laloku. 3a/b Oblasti, ze kterých se dále šíří patofyziologické změny do nižších oblastí zrakového okruhu (4 a 5). SPL: horní parietální lalok, IPL: dolní parietální lalok, V5/MT: střední temporální zraková oblast: IT: dolní temporální kůra, V4: zraková oblast 4, V2: sekundární zraková kůra, LGN: laterální genikulární jádro.

Na úbytek nervových spojení v PFC mají vliv také genetické faktory, například genová exprese v inhibičních GABAergních interneuronech. Potlačení GABAergických interneuronů vede ke snížení gama synchronizací ovlivňujících tvorbu a stabilitu synapsí (Inan, Petros and Anderson 2013; Shaw et al. 2020). Snížená konektivita kůry u SCHZ pacientů by mohla být důsledkem v čase nestabilního retinálního signálu s vysokým poměrem šumu, který vede k neustálé modulaci sítě prefrontálního kortexu. Na základě těchto úvah předpokládáme, že zvýšený poměr nestabilního šumu v signálu ze sensorické periferie může sloužit jako spouštěcí mechanismus pro rozvoj schizofrenie. Tento předpoklad je nepřímě podpořen pravděpodobným protektivním účinkem vrozené slepoty nebo časné kortikální slepoty u vysoce rizikové populace (Leivada 2016; Morgan et al. 2018), a to i po zohlednění nízké pravděpodobnosti souběhu těchto

zdravotních stavů v běžné populaci (Leivada 2016; Morgan et al. 2018; Silverstein et al. 2015; Silverstein et al. 2013). V tuto chvíli nejsou známy žádné případy schizofrenie u osob, které trpěly vrozenou slepotou nebo ztratily zrak ve velmi raném věku. Tradičně se objevují tři hlavní hypotézy (Landgraf and Osterheider 2013; Silverstein et al. 2015), které se pokouší tento jev vysvětlit: 1) Slepota eliminuje abnormální zrakové vjemy, které jsou schopny narušit zrakové vnímání, a tedy i mentální modely světa vytvořené na jeho základě. 2) Zrakové postižení může zlepšit některé aspekty senzomotorického, čichového a sluchového poznávání – modalit vnímání, které jsou narušeny schizofrenií – v důsledku čehož dochází u pacientů ke kompenzačnímu efektu; to však platí pouze v případě, že ke ztrátě zraku dojde během prvního roku života. 3) Vrozená slepota je také spojena se snížením jazykové flexibility a vnímání dynamické reprezentace vlastního těla, což pravděpodobně snižuje i narušení vlastního „sense of agency“, které bývá u SCHZ pacientů narušeno. Nyní navrhuje novou (čtvrtou) hypotézu. 4) Potlačení aberantních zrakových signálů ze sensorické periferie, způsobené slepotou, zabraňuje vzniku retinálního signálu s vysokým poměrem šumu, v jehož důsledku by za normálních podmínek docházelo k destabilizaci konektivity ve vyšších kórových oblastech.

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 CHARAKTERISTIKA EXPERIMENTÁLNÍCH STUDIÍ

Teoretický úvod práce se zabýval narušeným vztahem mezi vizuální percepcí, a na ni navázanou vyšší kognicí u pacientů se schizofrenií. Mimo jiné se ukázalo, že současné výzkumy věnující se vizuální percepci a jejímu průběhu u pacientů se SCHZ se shodují na narušeném procesování bottom-up vizuální informace. Respektive převládá názor, že u pacientů je na rozdíl od zdravé populace kladena vyšší důležitost na signál pocházející ze sensorické periferie než na top-down predikce odvozené z předchozí zkušenosti (Born and Bencomo 2020). Bottom-up bias je dobře patrný zejména při vnímání vizuálních iluzí, kterým SCHZ pacienti nemají takovou tendenci podléhat (Notredame et al. 2014). Prozatím ovšem není jasné, jakým způsobem a jak moc dokáže bottom-up signál ovlivňovat top-down procesing. Nevíme, zda manipulace s vizuální salencí scény dokáže ovlivnit navazující vyšší kognitivní procesy. Na tuto otázku měla odpovědět studie A, která se zabývá manipulací s vizuální (barva, jas, kontrast) a afektivní (pozitivní a negativní obličeje) salencí kompozitních scén a jejím vlivem na spatiotemporální distribuci fixací, pozornost a vyšší kognitivní procesy založené na hodnocení těchto scén (detaily hypotéz ke studii A jsou k nalezení v kapitole 2.2.2). Teoretické pozadí experimentu reflektovalo poznatky z neurověd, experimentální psychologie a psychologie médií. Druhou, prozatím nezodpovězenou otázkou, je rozdíl jakým SCHZ populace zpracovává bottom-up a top-down signál a jak se toto procesování liší od zdravé populace, či to zda je dříve reportovaný bias k bottom-up signálu stabilní v čase. Studie B se snažila na tyto otázky odpovědět pomocí predikčních modelů vizuální salience, které by měly být schopné detekovat míru zapojení a délku trvání bottom-up a top-down vizuálního procesingu (detaily hypotéz ke studii B jsou k nale-

zení v kapitole 2.3.2). Druhá studie již pracovala se skupinou SCHZ pacientů. Výsledky obou studií byly dříve publikovány v odborných recenzovaných časopisech (Grygarová et al. 2020; Adámek et al. 2024).

2.2 STUDIE A: EMOČNÍ A KONTEXTUÁLNÍ MODIFIKACE – VLIV NA OKULOMOTORICKÉ POHYBY A AFEKTIVNÍ HODNOCENÍ VIZUÁLNÍCH SCÉN

2.2.1 Metodologický kontext studie A

Samotná fyzická kompozice vizuálního vjemu dokáže do značné míry ovlivňovat jakým způsobem bude recipient stimul sledovat, ale i to, jakým způsobem ho bude interpretovat. V rámci experimentálního výzkumu médií se velmi brzy ukázalo, že rozvržení stránek – prostorové uspořádání stránky časopisu nebo zpravodajského webu – není neutrálním nástrojem pro prezentaci obsahu divákům. Rozvržení může spíše posílit určitý názor nebo vyvolat emocionální reakci na doprovodné ilustrace (Barnhurst 1993; Garcia 1991; Pasternack and Utt 1986; Sanocki and Epstein 1997). Fotografie a ilustrace v tištěných médiích přitahují naši pozornost ještě předtím, než se pustíme do čtení textů (Garcia 1991). Tato rychlá vizuální observace předkládaného stimulu je řízena jak fyzikální, tak kognitivní salience. Ve výhradně vizuálních digitálních médiích, která zobrazují minimum textu, jsou takovými salientními místy ty části obrazové informace, které jsou schopné přitáhnout naši pozornost a vyvolat v nás určité pocity nebo potřeby (Cleveland and McGill 1984; Mirsch et al. 2017). Naproti tomu v tištěných médiích a webových zpravodajstvích bez obrázků patří mezi takové atraktory titulky, zvýrazněné písemným fontem (Barthelson 2002; Garcia 1991). V posledních letech se empirický výzkum médií rozšířil i na oblast pozornosti, přičemž metodika zahrnuje mimo jiné i sledování okulomotorických pohybů pomocí eye trackingu (ET). Jedním z dobře popsáných prostředků manipulace s pozorností diváků je kognitivní a afektivní cueing. Experimentální studie potvrdily, že přítomnost specificky laděných afektivních obrazů či reklam dokáže ovlivnit následnou interpretaci předkládaného textu (Edell and Burke 1987; Hsu 2015; Singh and Churchill Jr 1987; Yi 1990). Přítomnost afektivní informace ve scéně může vést k tzv. cueningovému efektu, jímž se označuje způsob uměle vytvářeného vodítka.

Cueing je proces, při kterém cue (vodítko) zaměřuje pozornost na určité místo, objekt nebo myšlenku, a tím usnadňuje zpracování a výběr odpovědi. Signál může být explicitní, například šipka ukazující na určité místo, nebo jemnější, třeba změna barvy nebo zvuku, který naznačuje, kam má být zaměřena pozornost. Primární funkcí cueingu je připravit percepční systém na zpracování podnětů z určitého zdroje, což zvyšuje efektivitu a rychlost vnímání a reakční dobu. Cueing lze rozdělit na různé typy, například prostorový cueing (zaměření pozornosti na určitou část prostorového uspořádání), či časový cueing připravující percepční systém na následující událost. Pomocí afektivně kongruentního cueningu je také možné zkrátit reakční dobu na prezentovaný stimul, který je pomocí cue označen. Tento efekt je popisován i jako zkrácení reakční doby první fixace směrem ke stejně afektivně nabitému stimulu, nebo jeho rychlejší nalezení v prezentované vizuální scéně (Carroll and Young 2005; Hermans et al. 1994; Lansu and Troop-Gordon 2017; Murphy and Zajonc 1993). Takový způsob prezentace podnětu tedy umožňuje modulovat zpracování afektivních informací a navíc je schopen ovlivňovat i další kognitivní operace, včetně interpretace, úsudku, rozhodování a uvažování (Blanchette and Richards 2010; Haneda et al. 2003). Pokud je cue předcházející cílový stimul v afektivní shodě, je takovýto stimul hodnocen pozitivněji, než když ve shodě není (Calvo and Avero 2008; Calvo and Nummenmaa 2007; Wentura et al. 2017). Stejný efekt byl pozorován i v rámci hodnocení reklamních sdělení (Channouf 2000). Přítomnost ACE byla prokázána jak u podprahové, tak u vědomé stimulace. Zajímavým zjištěním je i to, že pomocí podprahové stimulace⁴ nebo u stimulace prezentované na periferii zorného pole (Calvo and Avero 2008; Nummenmaa et al. 2006) je dosaženo silnějšího efektu než u stimulace prahové (Goller et al. 2017; Wentura, Rohr and Degner 2017). Přítomnost takovéto stimulace dokázala ovlivnit i následné okulomotorické chování účastníka a jeho hodnocení prezentovaného stimulu (De Graef et al. 1990; Goodale and Milner 1992; Kristjánsson 2006; Woltz 1996). Cueningového efektu je možné dosáhnout u prvků, které samy o sobě nemusejí cueing vyvolávat jedná se například o vhodnou kombinaci mezi barvou orientací a prostorovou frekvencí (Kristjánsson 2006). Kristjánsson navíc potvrdil, že kombinace s barvou dosahuje nejsilnějšího účinku (Kristjánsson 2006):

Na základě předchozích výzkumů je prozatím obtížné říct, zda kombinace afektivních a fyzikálně-salientních prvků přinese silnější efekt na divákovu pozornost a afektivní hodnocení stimulu. Z tohoto důvodu, jsme se rozhodli zvýraznit afektivní cue (emoční tváře) zvýšením jejich saturace. Předpokládali jsme, že tímto způsobem dosáhneme silnějšího efektu než u čistě afektivního cue bez zvýraznění. Ve své podstatě se tak jedná o manipulaci se salencí daného stimulu, který by měl přitáhnout divákovu pozornost a ovlivnit tak jeho následné okulomotorické chování. Oproti předchozím studiím ovšem neprezentujeme afektivní cue před cílovým stimulem, ale rozhodli jsme se ho vložit do samotné scény. Tímto rozhodnutím se snažíme zvýšit ekologickou validitu

⁴ stimulus předcházející cílový stimul je prezentován v intervalu pod 100 milisekund.

experimentu a připodobnit ho více k situacím, kdy je divák konfrontován s vizuálními prvky v rámci svého běžného každodenního prostředí. Zvýšený kontrast by ovšem měl přitáhnout divákovu pozornost v iniciálních fázích vizuálního processingu, v nichž převládá bottom-up složka signálu nad top down, a tím docílit CF stejným způsobem, jako kdyby byl afektivní stimul prezentovaný před samotným cílovým stimulem. Tento design navíc daleko lépe odráží i situace, kdy je divák konfrontován s mediálním sdělením, kde jsou záměrně některé prvky výraznější než jiné. Afektivní informace jsou obvykle prezentovány blízko středu kompozice a zvýrazněny jasnějšími barvami a vyšším kontrastem než méně významné vizuální prvky (Potter 2012). Naším cílem bylo objasnit nejen vliv manipulace s různými vizuálně-afektivními prvky za účelem nasměrování pozornosti na specifické části vizuální scény, ale také vliv těchto vizuálně-afektivních podnětů na divákovo vnímání a afektivní hodnocení předkládaného stimulu.

2.2.2 Souhrn hlavních hypotéz studie A

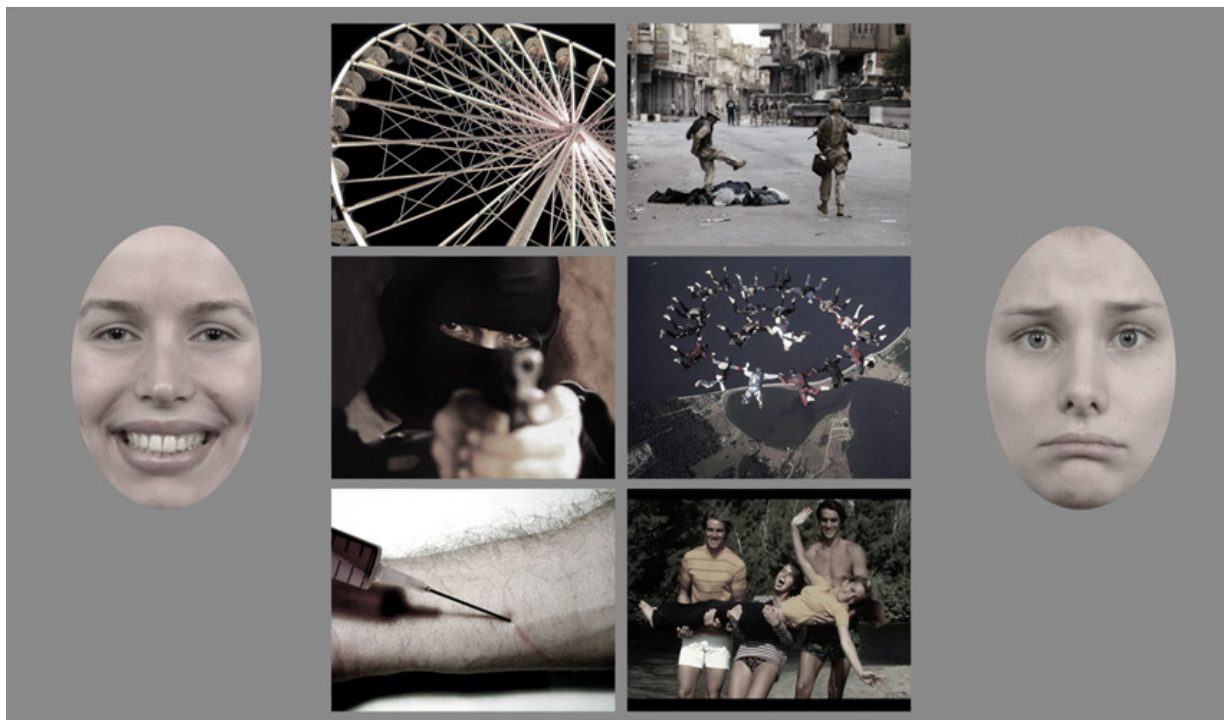
Studie se snažila zodpovědět, zda je možné posílit účinek afektivního cueningu (tj. pozitivního = POS nebo negativního = NEG obličejů) pomocí manipulace se saturací tváře a jejím umístěním v rámci kompozice scény (centrálně, nebo periferně). Celkem byly definovány tyto tři hypotézy:

Hypotéza 1: Předpokládáme, že pokud bude fyzikálně salientní (FS) prvek sloučen s afektivním stimulem, docílíme CF, aniž by byl afektivní stimulus prezentován před vlastním cílovým stimulem. Afektivní stimul by měl díky svému zvýraznění poutat pozornost více než ostatní části scény, a tím být předřazen v rámci vizuálního processingu před ostatní prvky. Pokud scéna navíc obsahuje další afektivně nabitě prvky, předpokládáme, že se prodlouží celkový čas zaměřené pozornosti na detaily scény s kongruentním afektivním nábojem.

Hypotéza 2: Každá prezentovaná scéna se skládá z celkem tří snímků s negativní valencí a tří snímků s pozitivní valencí. Po sečtení pozitivních a negativních valencí jednotlivých snímků se celková kompozice scény přiblížila nule, tedy neutrální valenci [obrázek 8]. Předpokládáme však, že skrze cuening budeme schopni ovlivňovat divácké hodnocení směrem k pozitivní nebo negativní valenci, a zároveň prodloužit celkový čas na afektivně kongruentních částech scény.

Hypotéza 3: Předpokládáme, že foveálně umístěný stimulus bude fixován častěji než stimulus umístěný na periférii, a to z důvodu efektu centrálního biasu (Tatler 2007), který je v rámci vizuální percepce velmi častý. Nepředpokládáme však, že by poloha mohla mít vliv na celkové afektivní hodnocení scény. Poloha afektivního obličejů tedy nebude ovlivňovat cueningový efekt, pouze to, jak dlouho budou vlastní cue fixovány.

Náš experiment ve zkratce sleduje celkem tři základní interakce: (i) Vliv pozitivně a negativně nabitého afektivního obličejve ve scéně, (ii) jeho zvýraznění pomocí barevné saturace a (iii) umístění v kompozici dané scény (POS/NEG X zvýrazněný/nezvýrazněný X periferní/centrální), na okulomotorické chování a afektivní hodnocení diváka.



[obrázek 8] Příklad neutrálního stimulu bez přítomnosti zvýrazněné tváře.

2.2.3 Metody studie A

2.2.3.1 Participanti

Studie se zúčastnilo celkem 22 českých a slovenských zdravých dobrovolníků (třináct žen, devět mužů; M věk = 29,42, SD = 6,71, rozmezí = 21–46 let). Dva účastníci byli ze studie vyřazeni z důvodu nesprávné kalibrace experimentálního přístroje. Všichni účastníci měli normální nebo korigovaný zrak pomocí dioptrických brýlí či kontaktních čoček. Před experimentem všichni účastníci podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí Národního ústavu duševního zdraví.

2.2.3.2 Použité obrazové databáze

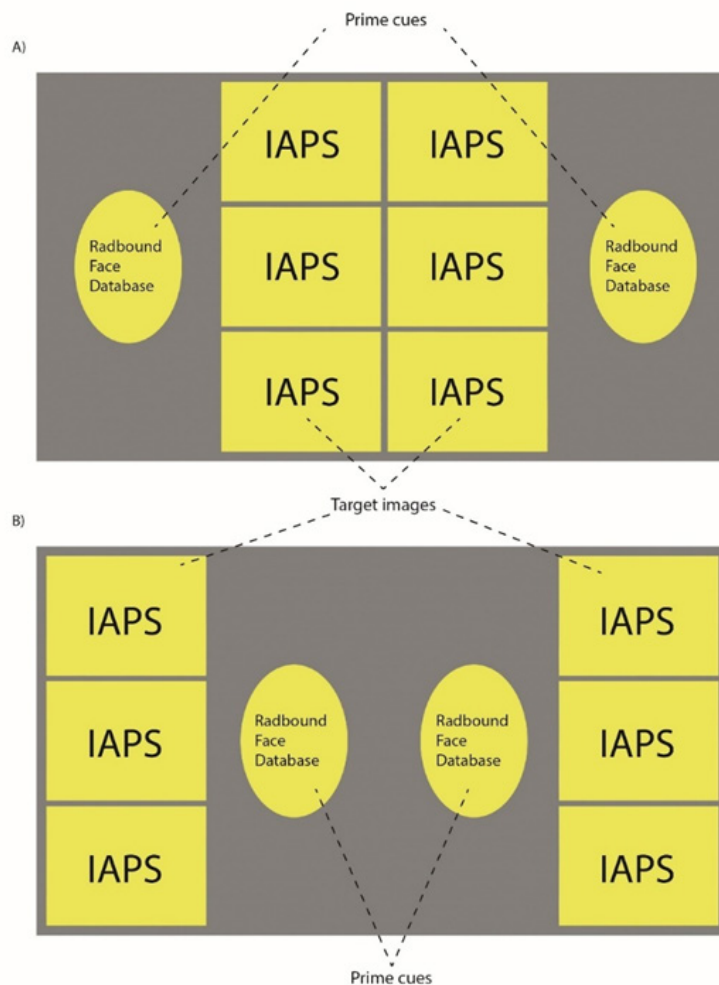
Stimulační sada pro tento experiment byla vytvořena jako kompozit jednotlivých fotografií ze standardizovaných experimentálních datasetů. Každá obrazová kompozice se skládala ze dvou typů afektivních podnětů – frontálně pořízených snímků ženských a mužských tváří s POZ nebo NEG výrazem (celkem 78 tváří: 19 POZ

ženských, 19 NEG ženských, 19 POZ mužských a 19 NEG mužských), přičemž každá zobrazená osoba byla prezentována dvakrát (jednou s NEG a jednou s POZ výrazem). Tyto tváře byly získány z Radboud Face Databáze (Langner et al. 2010). Druhá část kompozice byla složena z obrázků získaných z International Affective Picture System (IAPS). Každá fotografie z této databáze je opatřena normalizovaným afektivním hodnocením valence (pozitivní a negativní) a míry vzrušení (nízká a vysoká) (Lang et al. 2005). Obrázky IAPS použité v našem experimentu byly vybrány na základě valence. IAPS stimuly (1181) byly seřazeny sestupně podle své valence (1 = nejvíce negativní, 9 = nejvíce pozitivní; rozsah $M = 1,31-8,34$) a rozděleny do šesti skupin (každá se ~196 obrázky). Poté jsme vybrali 196 nejvíce pozitivních obrázků (M valence = 7,32, SD 6,93–8,34) a 196 nejvíce negativních obrázků (M valence = 2,28, SD 1,31–2,84). Konečný soubor 198 obrázků (99 pro každou skupinu NEG/POS) byl vybrán náhodně z obou předem definovaných skupin. Každý kompozitní stimulus prezentovaný v našem experimentu se skládal ze tří POS a tří NEG obrázků IAPS. Úroveň vzrušení těchto obrazů IAPS nebyla striktně vyvážená, protože design byl primárně vytvořen podle valenční dimenze (obrazy POS IAPS: M vzrušení = 4,8; obrazy NEG IAPS: M vzrušení = 5,8), celková valence každého kompozitního obrazu byla ovšem přibližná pěti, tedy neutrální valencí ($M = 4,9$, $SD = 0,73$).

2.2.3.3 Tvorba kompozitních podnětů

Veškeré manipulace s vizuálními stimuly a tvorba finálních kompozitních stimulů byly provedeny v programu Adobe Photoshop CS 5. Z tohoto souboru obrázků jsme vytvořili 96 kompozitních obrazových stimulů. Každý se skládal ze tří obrázků IAPS – POS a tří obrázků IAPS – NEG a dvou mužských nebo dvou ženských tváří, jedné POS a druhé NEG. Vzhledem k omezenému počtu jednotlivých zdrojových obrázků se každý z vybraných IAPS obrázků a obličejů objevil celkem třikrát, po každé však v jiné kompozici. Jednotlivé fotografie byly umístěny na neutrální 18% šedé pozadí o celkové velikosti 1920*1080 pixelů. Velikost obrázků IAPS byla zmenšena o 43,45 % na 579*434 pixelů. Obličeje byly zvětšeny na 103 % původní velikosti (701*1057 pixelů). Poté byly oříznuty do eliptického tvaru. Soubor 96 podnětů byl vytvořen podle následujících podmínek:

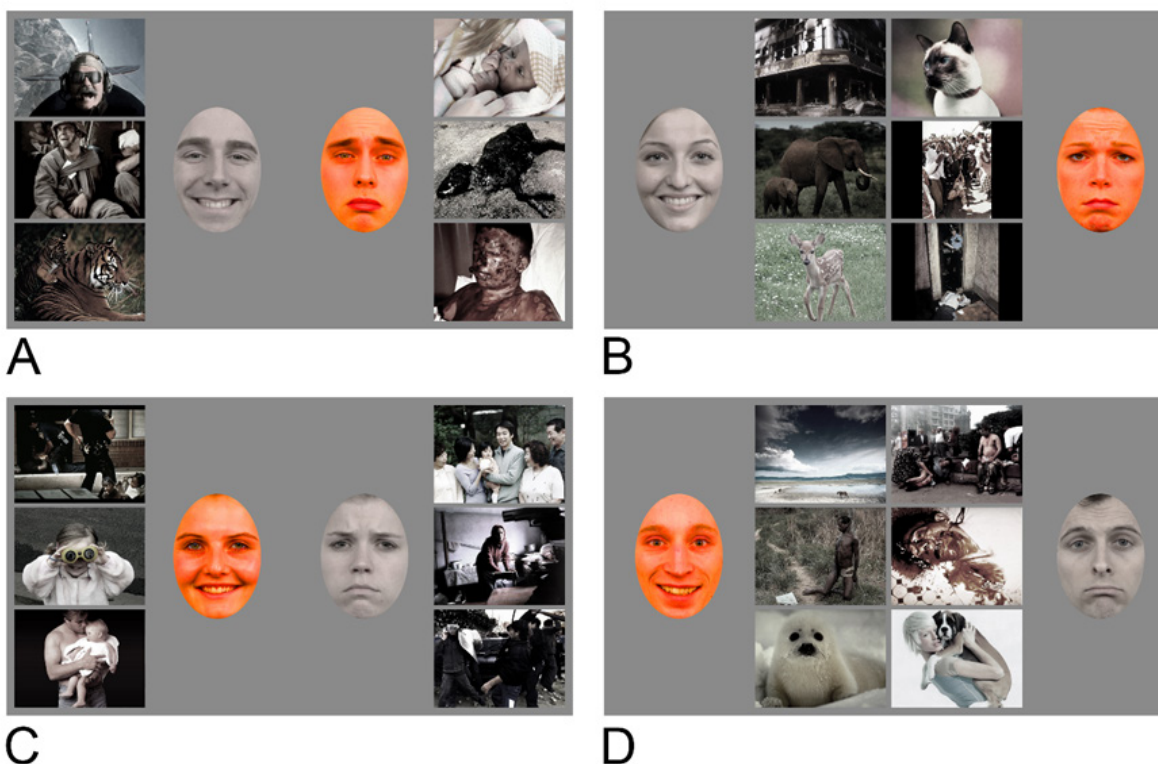
- a) Umístění obličeje v centrální nebo periferní části kompozice. První skupinu 32 podnětů s periferně umístěnými obličejí **[obrázek 9a]** tvořily obrázky IAPS umístěné ve dvou sloupcích okolo středu s obličejí umístěnými v periferní poloze (24–33° od středu obrázku – blízké periferie). Dalších 32 podnětů s centrálními obličejí **[obrázek 9b]** se skládalo z obrázků IAPS umístěných ve dvou sloupcích po stranách kompozice s obličejí umístěnými v centrální části scény (5–12° od středu obrázku – foveální vidění).



[obrázek 9] Schéma složených podnětů.

(a) Periferní podněty (Radbound Face Database) a cílové obrazy (IAPS) kolem středu. (b) Centrální cue a cílové obrazy na periférii. IAPS = mezinárodní afektivní obrazový systém.

- b) V 32 případech byla u jednoho z obličejů zvýšena hodnota základní saturace o 75 %, výsledná barva byla oranžovo-červená. Saturace zbytku obrazové kompozice byla snížena na 25 % původní hodnoty, výsledné barvy byly velmi tlumené a vypadaly téměř jako odstíny šedi **[obrázek 10]**. Dalšíh 32 podnětů sloužilo jako kontrolní skupina (neutrální stav – NEU): celková saturace kompozitní scény byla snížena na 25 % původní hodnoty, a to včetně obličejů.
- c) U 16 podnětů jsme zvýraznili tvář umístěnou v levém zorném poli, zatímco ve zbývajících 16 podnětech jsme zvýraznili tvář v pravém zorném poli. Stejně tak byl rotován i afektivní náboj obličejů (levé a pravé zorné pole), což nám umožnilo zohlednit i efekt laterálního zpracování emocí. Předchozí studie totiž prokázaly patrnou laterální preferenci pravé mozkové hemisféry pro podněty v centrální i periferní poloze (Alpers 2008; Calvo and Eysenck 2008; Calvo et al. 2015; Keil et al. 2005).



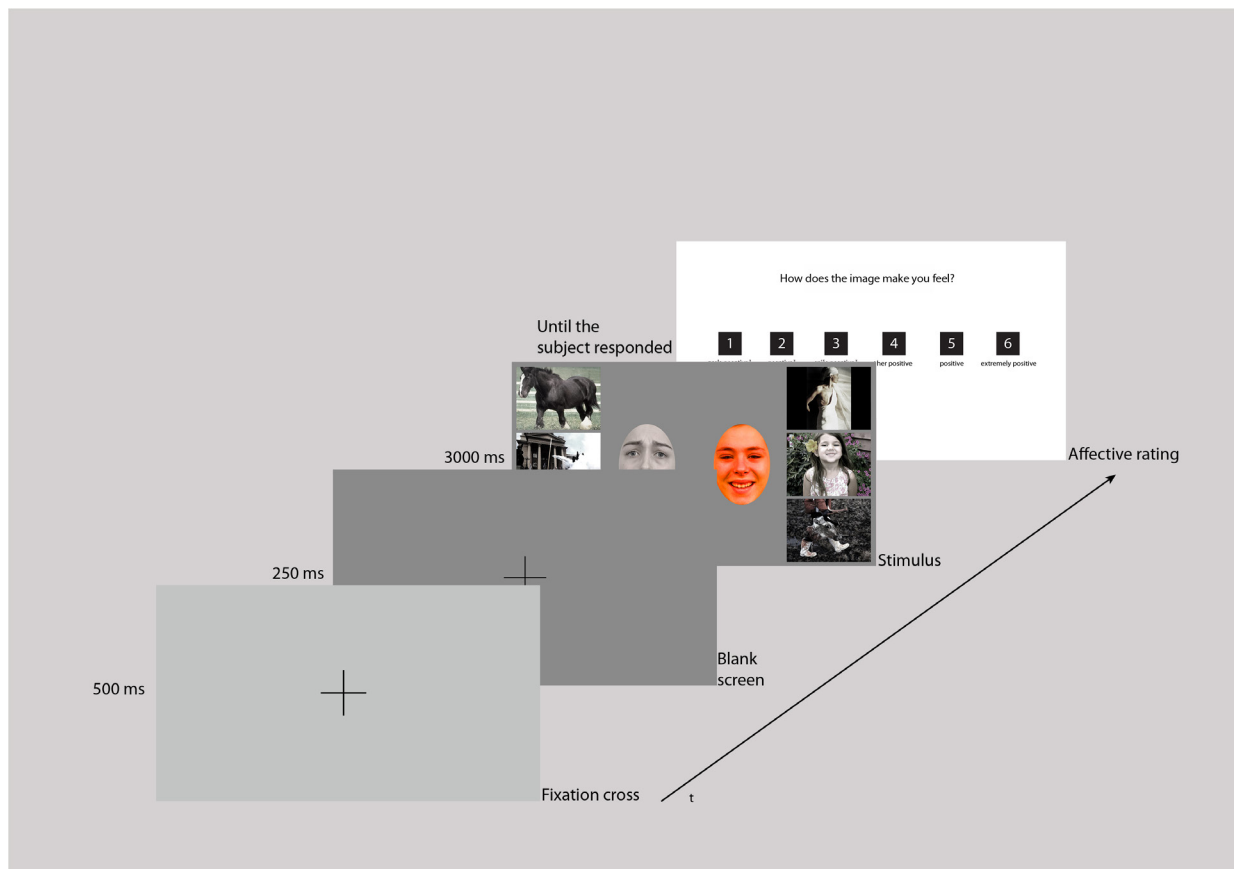
[obrázek 10] Možné typy uspořádání zvýrazněných obličejů v kompozitní scéně.

2.2.3.4 Akvizice ET dat

Před samotnou experimentální úlohou prošli všichni účastníci desetikolovým zácvkem (jedno kolo = kompozitní podnět s hodnocením). Poté bylo na obrazovce počítače v náhodném pořadí prezentováno všech 128 stimulů (96 kompozitních scén a 32 neutrálních, náhodně vybraných obrázků IAPS jakožto distraktorů). Experiment byl vytvořen v softwaru Experiment Builder (SR Research, verze 1. 10. 1630)(2020). Účastníci byli informováni, že jejich oční pohyby budou nahrávány. Před každým stimulem byl prezentován černý kříž na 12% šedém pozadí po dobu 500 milisekund, po níž následovala změna pozadí kříže na 18% šedé pozadí po dobu 250 milisekund. Záměrně jsme zvolili různé úrovně šedé, aby si divák všiml probliknutí prázdné obrazovky, čímž byla stimulována jeho pozornost. Poté jsme podněty prezentovali vždy po dobu tří sekund. Po každém podnětu jsme účastníky požádali, aby ohodnotili valenci celého složeného obrazu pomocí šestibodové Likertovy stupnice (1 = nejpozitivnější, 6 = nejnegativnější) a odpověděli na klávesnici počítače. Pro odpověď účastníka nebyl stanoven žádný časový limit. Jakmile účastník odpověděl, začala prezentace dalšího stimulu [obrázek 11].

Podněty byly prezentovány v náhodném pořadí na monitoru počítače. Účastníci seděli u stolu a sledovali obrazovku ze vzdálenosti 70 cm. Pohyby hlavy byly omezeny opěrkou, do které probandí umístili bradu a zapřeli se čelem. Před každým nahráváním

experimentu byla provedena devítibodová kalibrace. Účastníci byli instruováni, aby volně sledovali podněty prezentované na monitoru počítače. První fixace na křížci byla na středu podnětů, a proto byla z analýzy dat vyloučena.



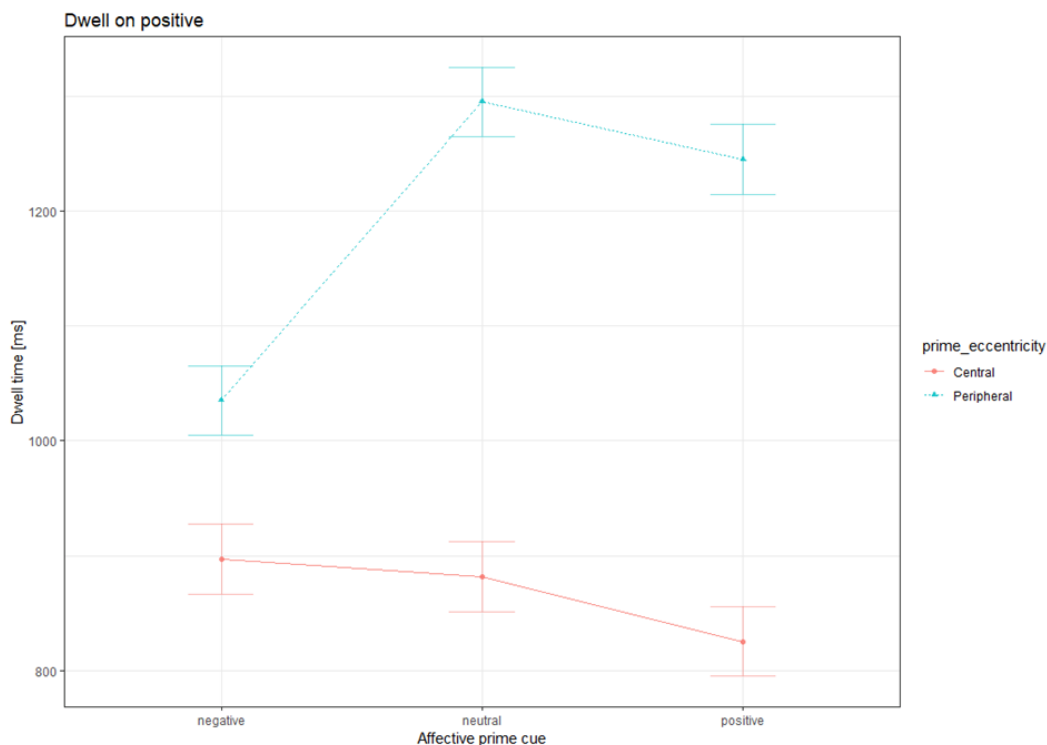
[obrázek 11] Schéma jednoho „kola“ prezentace kompozitních scén a hodnocení. Každé kolo se skládalo z fixačního kříže na 12% šedém pozadí, kříže na 18% šedém pozadí, podnětu a obrazovky pro odpověď na afektivní hodnocení.

2.2.4 Výsledky studie A

Hlavními závislými proměnnými byly celkový čas strávený sledováním POS a NEG IAPS obrázků a afektivní hodnocení jednotlivých kompozitních scén v závislosti na zvýrazněném afektu prezentovaného obličeje. Tento vztah byl vyhodnocen pomocí analýzy variance (3×2 ANOVA – POS/NEU/NEG x centrální/periferní pozice). Abychom zohlednili vícenásobné testování, upravili jsme hodnotu α pomocí Bonferroniho korekce na 0,05/3 pro ANOVA a 0,05/12 pro t -testy (protože nás zajímaly především rozdíly POS-NEU a NEG-NEU pro každou z možných poloh obličeje, abychom mohli posoudit i vliv pozice zvýrazněného obličeje na sledované závisle proměnné).

Ukázalo se, že celková délka času stráveného sledováním POS IAPS obrázků [obrázek 12] je statisticky významně ovlivněna afektem zvýrazněného obličeje, $F(2, 40) = 14,341, p < .001, \eta_p^2 = .062$, a jeho pozicí, $F(1, 20) = 188,791, p < .001, \eta_p^2 = 0,411$. Interakce obou efektů byla rovněž významná, $F(2, 40) = 28,904, p < .001, \eta_p^2 = .103$. Prezen-

tace NEG zvýrazněného afektivního obličeje v periferní poloze vedlo k významnému poklesu doby sledování IAPS fotografií s POS valencí ve srovnání s NEU nebo POS zvýrazněním (NEG-NEU: $t(20) = 6,153, p < 0,001$, Cohenovo $d = 1,34$; NEG-POS: $t(20) = 5,137, p < .001, d = 1,12$). Po úpravě pro vícečetné testování ovšem nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi kategoriemi afektivních tváří v periferní pozici. Centrální umístění tváří nemělo žádný vliv na dobu celkového setrvání na POS IAPS stimulech.



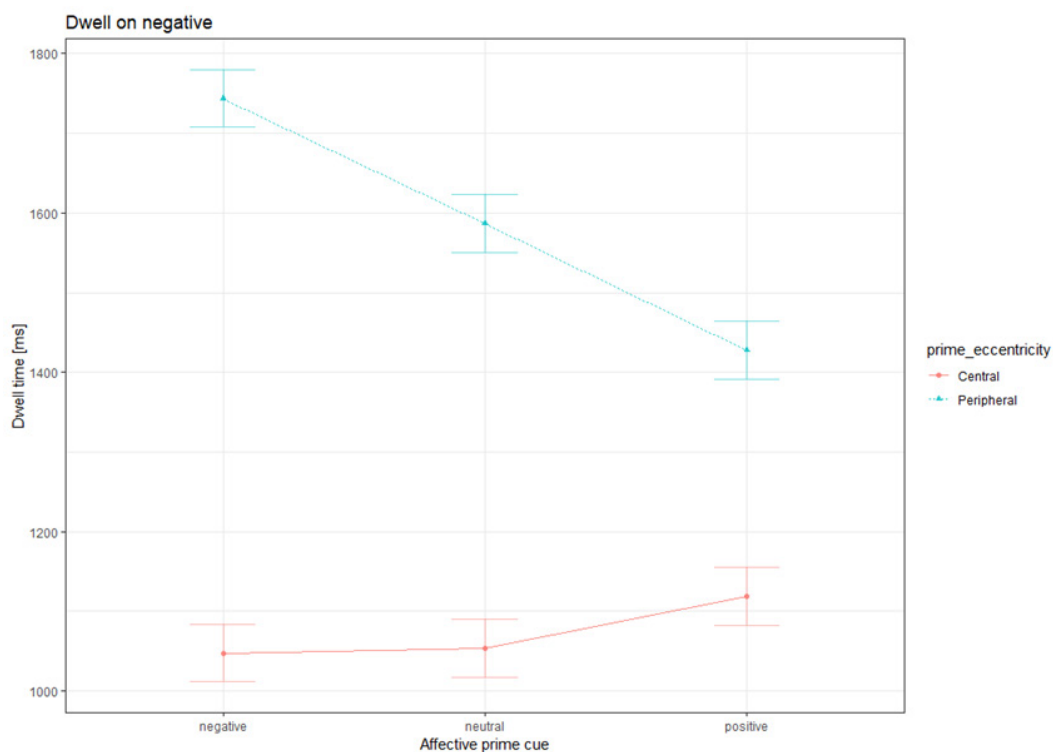
[obrázek 12] Celkový čas strávený sledováním POS obrázků.

Modrá linka ukazuje kumulativní čas strávený sledováním POS obrázků ve vztahu ke zvýrazněnému afektivnímu náboji obličejů umístěných na periférii (negative: zvýrazněný negativní obličej, pozitivní: zvýrazněný pozitivní obličej, neutral: žádný z obličejů není zvýrazněn). Červená linka představuje čas strávený na afektivních obličejích umístěných ve středu kompozice.

Ukázalo se, že je možné statisticky významně ovlivnit celkový čas strávený sledováním IAPS NEG stimulů **[obrázek 13]** pomocí typu zvýrazněného afektivního obličeje – $F(2, 40) = 10,678, p < .001, \eta_p^2 = 0,067$, a jeho polohy – $F(1, 20) = 431,434, p < .001, \eta_p^2 = 0,648$. Interakce obou činitelů byla rovněž významná – $F(2, 40) = 29,182, p < .001, \eta_p^2 = 0,150$. Když byl prezentován zvýrazněný NEG afektivní obličej na vizuální periférii scény, strávili diváci signifikantně více času sledováním IAPS NEG fotografií (NEG-NEU: $t(20) = 3,235, p = .004, d = 0,71$). Naopak zvýrazněný POS afektivní obličej v periferní poloze snižoval celkový čas strávený na IAPS NEG fotografiích (POS-NEU: $t(20) = -3,874, p = .001, d = -0,85$, POS-NEG: $t(20) = -8,491, p < .001, d = -1,85$). Umístění afektivních obličejů do centrální části kompozitní scény nemělo žádný statisticky významný vliv.

Vliv afektivního náboje zvýrazněných obličejů neměl žádný statisticky významný vliv na celkové afektivní hodnocení kompozitní scény **[obrázek 14]**. Taktéž se neprokázal žádný statisticky významný vliv umístění zvýrazněného afektivní-

ho obličejů na celkové hodnocení. Na druhou stranu interakce pozice a zvýraznění afektivního obličejů již statisticky významná byla – $F(2, 40) = 9,836, p < .001, \eta_p^2 = 0,017$. U centrálně umístěných afektivních obličejů post-hoc testy odhalily, že zvýrazněné obrázky s POS afektem posunuly výsledné hodnocení scény směrem k negativnímu hodnocení ve srovnání s obrázky bez jakéhokoli zvýraznění (POS-NEU: $t(20) = 4,084, p = .001, \text{Cohen } d = 0,89$). Vliv zvýrazněných NEG afektivních tváří a tváří bez zvýraznění nebyl statisticky významný. Stejný výsledek byl zjištěn i u centrálně umístěných cue. U periferně umístěných cue nebyl po korekci na vícenásobné testování zjištěn žádný statisticky významný účinek. Ukázalo se, že centrálně umístěné cue dokázali zvýšit míru celkové negativity, a to bez ohledu na to, zda bylo barevné zvýraznění aplikované na POS nebo NEG afektivní obličej. Periferně umístěné cue poté nemělo na výsledné afektivní hodnocení kompozitní scény žádný statisticky významný účinek.

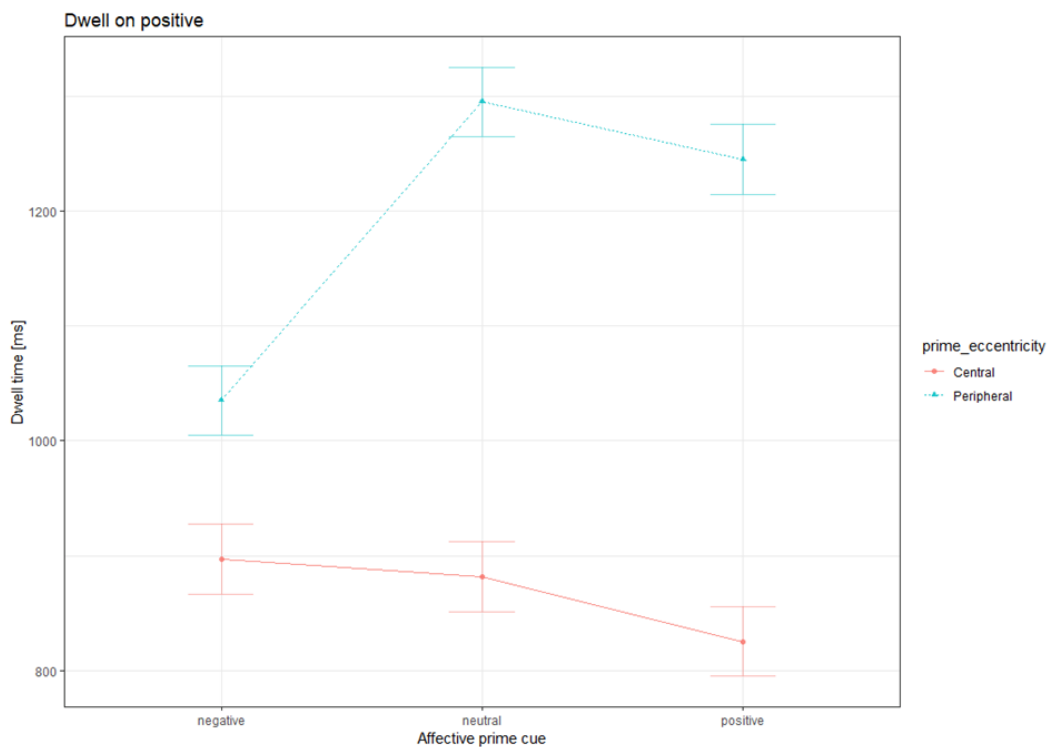


[obrázek 13] Celkový čas strávený sledováním NEG obrázků.

Modrá linka ukazuje kumulativní čas strávený sledováním POS obrázků ve vztahu ke zvýrazněnému afektivnímu náboji obličejů umístěných na periférii (negative: zvýrazněný negativní obličej, positive: zvýrazněný pozitivní obličej, neutral: žádný z obličejů není zvýrazněn). Červená linka představuje čas strávený na afektivních obličejích umístěných ve středu kompozice.

ET výsledky také ukázaly, že participantů méně často fixovali svůj pohled přímo na zvýrazněné afektivní obličejů (M fixací na obličej v kompozitní scéně = 0,32, $SD = 0,63$). Pro vyhodnocení jednotlivých faktorů, které mohly ovlivnit celkový čas sledování zvýrazněných afektivních tváří, jsme se rozhodli pro vnitrosubjektovou ANOVA s opakovaným měřením se třemi faktory (POS/NEG emoce obličejů, centrální/periferní poloha a přítomnost/nepřítomnost zvýraznění obličejů). Výsledky ukázaly, že klíčovým faktorem ovlivňujícím akumulovanou délku fixací zvýrazněného obličejů byla

jeho pozice ve scéně, $F(1, 20) = 155,769, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,696$ (M centrální = 0,56, $SD = 0,17$; M periferní = 0,08, $SD = 0,07$). Zjistili jsme také, že POS tváře jsou celkově fixovány častěji než NEG tváře, $F(1, 20) = 9,950, p = 0,005, \eta_p^2 = 0,011$ (M POS = 0,33, $SD = 0,10$; M NEG = 0,30, $SD = 0,09$). Samotné barevné zvýraznění nemělo schopnost statisticky signifikantně ovlivnit celkovou kumulativní délku fixací na afektivní tváře.



[obrázek 14] Afektivní hodnocení kompozitních stimulů.

Průměry grafů se standardními odchylkami. Modrá čára označuje AC umístěné v periferních částech kompozice; Červená čára představuje hodnocení AC umístěných ve středu kompozice.

2.2.5 Diskuse ke studii A

Zatímco předešlé studie ukázaly, že přítomnost nebo nepřítomnost emocionálních obsahů ve vizuální scéně dokáže ovlivnit divákovu okulomotorické chování při sledování obrazu (Becker and Detweiler-Bedell 2009; Hermans, Houwer and Eelen 1994; Humphrey et al. 2012), v této studii nás zajímalo, zda a jak může manipulace s vizuálními prvky, jako je pozice nebo zvýšení fyzikální salience ve spojitosti s afektivně nabitým detailem ovlivnit celkové okulomotorické chování a emoční hodnocení předkládaného stimulu. Naše výsledky ukázaly, že zvýšení fyzikální salience afektivních prvků obrazu dokáže za určitých podmínek ovlivnit divákovu okulomotorické chování a celkový čas strávený na IAPS stimulech s kongruentní valencí. Výsledky lze interpretovat tak, že tento efekt nastal kvůli dodané fyzikální salinci afektivního prvku, a tím jeho předřazení v rámci vizuálního processingu. Důležitým zjištěním je, že k tomuto efektu došlo pouze pokud byly zvýrazněné afektivní tváře umístěné na periférii. Tento jev pravděpodobně souvisí s několika aspekty. Periferní

pozice stimulu způsobuje to, že je stimulus primárně zpracováván periferním viděním, které má fyziologicky větší velikost jednotlivých receptivních polí citlivých k nízkým prostorovým frekvencím obrazu. Tedy tou složkou vizuálního pole, která je naším mozkiem zpracována primárně a poskytuje tak signál pro rychlou orientaci ve scéně, tj. signál, který určuje, kam se bude naše pozornost ubírat v rámci následujících fixací (Miller et al. 1980). Absenci efektu u centrálně umístěných afektivně-percepčních detailů je možné vysvětlit stejným způsobem. Naše centrální foveální vidění je tvořeno malými receptivními poli s citlivostí k vysokým prostorovým frekvencím. Tyto frekvence jsou jím zpracovávány pomaleji, a často až na základě potřeby zacílit pohled ke specifickým místům scény, které byly vytipovány v rámci zpracování nízkých prostorových frekvencí (Goodale and Milner 1992). V předchozích studiích bylo potvrzeno, že asynchronně použitá podprahová stimulace, nepředcházející cílový stimul, dosahuje podobných výsledků jako při použití v klasických primingových paradigmatech (Klauer et al. 1997), ale pouze v případě, pokud je prezentována v intervalu kratším než 300 milisekund (Hermans, Houwer and Eelen 1994). Tím pádem ve chvíli, kdy se stimulus stává vědomým, začíná ztrácet svůj primingový efekt (Wentura, Rohr and Degner 2017). Periferně umístěný stimul se tak pravděpodobně v kontextu hierarchie zpracování vizuálního signálu blíží podprahovému primingu, u kterého byla prokázána vyšší účinnost než u vědomé stimulace. Tento argument je možné podpořit i našimi výsledky, kdy zaměřená pozornost na obličej byla u periferně umístěných afektivních tváří nižší, než u těch umístěných centrálně. Je nutné ovšem zdůraznit, že tento efekt je pravděpodobně amplifikován i centrálním biasem (Tatler 2007). Ovšem ani centrálně umístěné tváře nebyly fixovány tak často, jak jsme očekávali (v průměru méně než jednou za stimulus), a to pravděpodobně kvůli **(a)** celkové složitosti našich podnětů; **(b)** omezenému času prezentace stimulu na 3 sekundy a **(c)** celkové habituaci na design experimentu, při níž je účastník schopen centrální stimulus odhadnout, a tím oslabit potřebu na tato místa scény fixovat svůj pohled (Rieth and Huber 2010).

Dvě starší studie v rozporu s našimi výsledky uvádějí, že by neměl být rozdíl v pozici, ve které je stimulus prezentován (Acunzo and Henderson 2011; Heise and Ansorge 2014). První studie ovšem oba dva stimuly, centrální i periferní, prezentovala na podprahové bázi, u níž není možné očekávat větší zapojení vědomé kognice schopné narušující efekt centrálně prezentovaných stimulů.⁹² Druhá studie, jak sami její autoři připouští, mohla mít zkreslené výsledky díky použití příliš malých stimulů, které pravděpodobně nebyly schopné vyvolat u participantů měřitelnou odezvu (Acunzo and Henderson 2011).

Výsledky vlivu afektivních detailů obrazu s dodanou fyzikální salienčí na celkové hodnocení scény se ukázaly jako neprůkazné a v rozporu s našimi původními hypotézami. Zvýrazněné tváře (POS i NEG) vedly oproti neutrální podmínce k celkově vyššímu negativnímu hodnocení kompozitních scén. Tento výsledek je tak v kontradikci k předchozím nálezům ukazujícím schopnost ovlivnit afektivní hodnocení probandů (Klauer, Rosnagel and Musch 1997). Posthoc analýzy ovšem ukázaly, že zvýšení negativního hodnocení se primárně týkalo centrálně umístěných a barevně zvýrazněných tváří, a to bez ohledu na jejich emoční valenci. Tváře díky zvýšené

saturaci získaly zářivě oranžovo-červený odstín. Přítomnost barevného zvýraznění tak vyvolávala negativnější hodnocení kompozitní scény než podmínka neutrální. Již dříve bylo potvrzeno, že červená barva je spojena s negativním afektivním hodnocením, konotujícím agresivitu nebo nebezpečí (Suk and Irtel 2010), či se zvýšeným vnímáním úzkosti (Jacobs and Suess 1975). Předchozí výzkumy navíc ukázaly, že nejen odstín, ale i barevná saturace má silný vliv na emoční reakci (Suk and Irtel 2010; Valdez and Mehrabian 1994; Wilms and Oberfeld 2018). Dalším možným důsledkem celkově negativnějšího hodnocení scén může být i použití pouze šestibodové Likertovi škály, která tak uměle snížila možnost variability v rámci hodnocení jednotlivých podmínek [tabulka 2]. Posledním faktorem, který pravděpodobně hrál v rámci hodnocení svou důležitou roli, je celkový charakter IAPS databáze, jejíž negativní fotografie obsahují scény násilných úmrtí, vážných traumat či přírodních katastrof. Pozitivní fotografie naopak obsahují výjevy štěňátek, šťastných párů a záběrů ze zábavního parku. Při celkovém hodnocení kompozitních scén se tak u účastníků experimentu, krom výše zmíněných faktorů, pravděpodobně projevil negativita bias (Murphy and Zajonc 1993), který ukazuje, že lidé přikládají větší důležitost negativním informacím než těm pozitivním (Norris 2021).

Typ afektivní tváře	Poloha tváře	M	SD
POS (pozitivní obličej se zvýšenou fyzikální salience)	Centrální	3.088	1.017
POS (pozitivní obličej se zvýšenou fyzikální salience)	Periferie	2.910	0.996
NEG (negativní obličej se zvýšenou fyzikální salience)	Centrální	2.966	1.087
NEG (negativní obličej se zvýšenou fyzikální salience)	Periferie	2.945	1.016
NEU (obličej bez manipulované fyzikální salience)	Centrální	2.875	0.983
NEU (obličej bez manipulované fyzikální salience)	Periferie	3.015	1.062

[tabulka 2] Průměry a směrodatné odchylky afektivních hodnocení cílových obrázků účastníky v jednotlivých podmínkách.

Nesoulad vlivu fyzikálně salientních tváří, které na jednu stranu svým afektem ovlivňují celkový čas strávený na IAPS kongruentních stimulech v rámci kompozitních scén, ale již nejsou schopné ovlivnit jejich celkové hodnocení, považujeme za zajímavé zjištění. Nedávné studie ukázaly, že simultánní prezentace cueningového stimulu a cílového stimulu v jedné scéně snižuje výsledný cueingový účinek (Spence 2010). Celkový efekt cueningu ovšem záleží i na charakteru modality, kterou má ovlivnit. Vizuální cueingový stimul dokáže více ovlivnit výsledky ve vizuopercepčních úlohách, ale ne u úloh sémantických (Wentura, Rohr and Degner 2017), naopak sémantický priming dokázal ovlivnit výsledek v sémantických hodnotících úlohách, na které vizuální priming neměl vliv (Kiefer and Martens 2010; Martens et al. 2011; Martens and Kiefer 2009). Obdobně i námi použité vizuálně-afektivní detaily dokázaly ovlivnit pouze vizuopercepční část úlohy, jejichž výstupy jsou do značné míry mimovolné a podvědomé, na rozdíl od druhé části úlohy, zakládající se na kognitivně-sémantickém hodnocení

celkového emočního působení kompozitní scény. Toto vysvětlení je prozatím v čistě teoretické rovině a pro jeho potvrzení by bylo potřeba rozšířit experimentální úlohu například o senzor kožní vodivosti monitorující sílu afektivních odpovědí na stimul.

Celkově jsou ovšem výsledky naší studie schopné posunout diskusi o vizuo-percepčních a afektivních mechanismech formujících naše vnímání vizuálních scén a zlepšit tak chápání, jakým způsobem jsou v mozku zpracovávány vizuální obsahy. Studie naznačila rozdílný podíl zapojení nízkých a vysokých prostorových frekvencí v rámci utváření predikcí ovlivňujících okulomotorické chování, ale i celkovou interpretaci předkládaného stimulu. Otázkou, která prozatím zůstává nezodpovězená, je i míra vlivu bottom-up signálu a jeho zpracování na výslednou kognici, která je u SCHZ pacientů často zasažena. V následujících experimentu bude představena eyetrackingová metoda, díky níž by mělo být možné mapovat jednotlivé fáze vizuální percepce a s tím spojené zapojení bottom-up a top-down procesů.

2.3 STUDIE B: HODNOCENÍ INTERAKCE MEZI BOTTOM-UP A TOP-DOWN PROCESINGEM VIZUÁLNÍ INFORMACE POMOCÍ MATEMATICKÝCH PREDIKČNÍCH MODELŮ VIZUÁLNÍ SALIENCE

2.3.1 Metodologický kontext studie B

Předchozí studie shodně potvrzují narušení obou typů vizuálního processingu u pacientů se SCHZ. Setkáváme se zde jak s narušenou bazální bottom-up percepcí (Butler et al. 2001; Butler et al. 2005; Martínez et al. 2008; Silverstein et al. 2009), tak s chybami v rámci vyšší top-down kognice, ovlivněné našimi vnitřními modely světa (Butler, Silverstein and Dakin 2008; Clark, Gosselin and Goghari 2013; Dima et al. 2010; King et al. 2017; Notredame et al. 2014; Sehatpour et al. 2010; Silverstein et al. 2006; Uhlhaas et al. 2006; Yang et al. 2013). Experimenty zaměřené na výzkum bottom-up vizuální percepce často pracují s elementárními podněty, jako jsou jednoduché lineární obrazové kompozice (Doniger, Silipo, Rabinowicz, Snodgrass and Javitt 2001), Gaborovy obrazce (Butler et al. 2013; Silverstein et al. 2006) a pop-up obrazce (Luck et al. 2019). Experimenty zaměřené na top-down kognici používají zejména různé typy vizuálních iluzí (Notredame et al. 2014; Wichowicz et al. 2016) nebo

lidské tváře (Christensen et al. 2013). Tento přístup ovšem nedokáže dostatečně zmapovat vzájemné působení obou typů processingu při sledování komplexních scén, kterým jsme v rámci každodenní reality opakovaně vystaveni. Chybí zde také možnost objektivně zjistit, jak bottom-up deficit ve zpracování vizuálních informací ovlivňuje vnímání, rozpoznávání objektů a tvorbu aberantní salience komplexních scén u SCHZ populace.

Omezení studií zaměřujících se na vizuální procesing plyne i z charakteru používaných stimulů. Ty jsou zacílené buď na stimulaci bottom-up, nebo top-down procesů a neumožňují zkoumat jejich vzájemnou interakce při percepci přirozeného prostředí. Z tohoto důvodu jsme se pro detekci zapojení obou typů vizuálního procesování, u vizuálních scén přirozeného prostředí, rozhodli použít predikční modely vizuální salience (Bylinskii et al. 2015; Hayes and Henderson 2021). Bottom-up salienční modely zakládají své predikce pouze na fyzikálních vlastnostech obrazu. Top-down salienční modely zahrnují kromě fyzikálních vlastností obrazu i vyšší vrstvy processingu, jako je rozpoznávání objektů, emocí, či strojové učení na reálných okulomotorických datech. Alokace vizuální pozornosti byla intenzivně zkoumána pomocí salienčních modelů, respektive z nich vzešlých salienčních map (Itti and Koch 2001; Itti et al. 1998; Koch and Ullman 1985). Tyto mapy pomocí číselné reprezentace vyobrazují míru pravděpodobnosti, kam bude alokována divákova pozornost (Veale et al. 2017). Predikce pomocí salienčních map vyžaduje celkem tři položky: 1) mapy prvků (feature maps), které představují základní vizuální charakteristiky, jako je barva, orientace, jas a pohybová neostrost; 2) samotnou salienční mapu, která je výsledkem kombinace normalizovaných map prvků, jež zvýrazňují vizuálně salientní oblasti v obraze, a to výhradně na základě jejich fyzikálních atributů, aniž by zohledňovaly jakékoli sémantické rysy stimulu; 3) „Groundtruth map“, které představují salienční mapy odvozené ze skutečných záznamů okulomotorických pohybů a zobrazují pravdivou alokaci pozornosti diváka na konkrétní oblasti obrazu. Síla predikce salienčního modelu je hodnocena na základě statistického porovnání jeho salienční mapy s Groundtruth mapou. V předchozích studiích byly salienční modely použity k analýze mozkových aktivit v reakci na vizuální podněty, přičemž aktivita jednotlivých oblastí mozku byla mapována skrze tyto matematicky predikované mapy (Bogler et al. 2011; Torralba et al. 2006).

Technologický pokrok nedávné doby v oblasti strojového učení umožnil začlenit do původních bottom-up modelů další vrstvy konvolučních neuronových sítí (CNN). Tyto přidané vrstvy CNN odrážejí top-down kognici a podílejí se na analýze a kategorizaci specifického sémantického obsahu scény (Chen et al. 2016; Murabito et al. 2018; Pan et al. 2016; Zhu et al. 2014). Je důležité zdůraznit, že tyto modely nejsou založeny výhradně na top-down kognici, ale v rámci svých výpočtů stále zahrnují bottom-up vrstvu. V tomto experimentu jsme se ovšem pro zjednodušení rozhodli tyto pokročilé modely označovat jako „top-down“, poněvadž na rozdíl od bottom-up modelů mají schopnost tuto složku potlačit ve prospěch top-down výpočetních vrstev (Borji 2012; Mahdi et al. 2019).

Modely jsme použili k nalezení specifických oblastí vizuálních scén, které mají vyšší pravděpodobnost, že budou divákem fixovány. Očekáváme, že statistické porovnání groundtruth map, vytvořených na základě záznamů očních fixací SCHZ pacientů a zdra-

vých kontrol a jejich porovnání s oběma salienčními modely, nám poskytne hlubší vhled do podobností a rozdílů ve způsobu, jakým tyto dvě skupiny zpracovávají vizuální signál, a jak se liší poměr v zapojení bottom-up a top-down procesů. Předpokládáme, že pozornost SCHZ pacientů bude více ovlivněna fyzikálními vlastnostmi obrazu než pozornost ZK. Předchozí výzkumy u SCHZ populace popisují narušení vyšších kortikálních procesů (Gao et al. 2022; Li et al. 2019; Wheeler and Voineskos 2014), jehož důsledkem by mělo být i upřednostňování fyzikálně salientních vjemů nad vjemy s převládající mírou sémantické salience (Bansal et al. 2019; Born and Bencomo 2020; Javitt 2009; Silverstein 2016). U top-down predikčních modelů naopak očekáváme, že jejich predikční schopnost bude u SCHZ populace dosahovat nižší přesnosti než u ZK. Tendenci upřednostňování bottom-up signálu u SCHZ pacientů v této práci označujeme termínem „bottom-up bias“ (Laprevote et al. 2013).

Pro lepší vyhodnocení bottom-up biasu u SCHZ populace jsme se rozhodli pro mnohočetné porovnání salienčních modelů mezi experimentálními skupinami. V první fázi jsme porovnávali celkové naměřené predikční skóre každého salienčního modelu mezi skupinami. V další fázi jsme naši analýzu rozšířili o pět specifických kategorií vizuálních scén, které byly navrženy tak, aby u nich převládala buď bottom-up nebo top-down složka (viz metodologie). Tato detailní kategorizace nám mimo jiné také pomohla podchytit jakým způsobem salienční modely zpracovávají vizuální scény a jak se jejich fungování odráží v rámci přesnosti predikcí vizuální salience u SCHZ a ZK. Vzhledem k tomu že zapojení jednotlivých složek vizuální percepce není statické, rozhodli jsme se do studie začlenit i dynamickou analýzu okulomotorických pohybů. Tato analýza vyhodnocuje meziskupinové rozdíly modelů ve dvou časových úsecích. První pracuje s daty do paté fixace, druhý využívá data od paté fixace do konce. Cílem této dynamické analýzy bylo identifikovat a porovnat zapojení bottom-up a top-down složek vizuální percepce u obou experimentálních skupin. V neposlední řadě jsme analyzovali i další faktory, které by mohly ovlivnit výsledky našich predikčních modelů. Otestovali jsme vztah okulomotorických pohybů s výsledky psychometrických testů (Continuous Performance Test (CPT) a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)), medikací, délkou trvání onemocnění a délkou její neléčené fáze (DUP).

2.3.2 Souhrn hlavních hypotéz studie B

Studie se snažila zodpovědět, zda je možné použít matematické modely predikující vizuální salience pro diferenciaci v zapojení bottom-up a top-down processingu u ZK a SCHZ pacientů. Celkem byly definovány tyto 3 hypotézy:

Hypotéza 1: *Bottom-up salienční modely budou celkově lepe predikovat okulomotorické chování pacientů se schizofrenií a naopak hůře predikovat okulomotorické chování ZK. Top-down model bude naproti tomu lepe predikovat okulomotorické chování Zdravých kontrol než SCHZ pacientů.*

Hypotéza 2: Předpokládáme, že nástup top-down processingu je u SCHZ pacientů opožděný o několik stovek ms (3-4 fixace), a to z důvodu přítomnosti bottom-up biasu, který je důsledkem pomalejšího zpracování tohoto signálu.

Hypotéza 3: U SCHZ populace očekáváme nižší zapojení top-down processingu u stimulů vyobrazujících sociální interakce a sociální krajinu. Díky přítomnosti emočního ploštění, které je u SCHZ populace často reportováno.

2.3.3 Metody studie B

2.3.3.1 Participanti

Této studii se zúčastnilo celkem 62 osob (37 SCHZ a 25 ZK) [tabulka 3]. Skupiny byly vázány na věk, pohlaví a délku vzdělání (v rozmezí ± 2 roky). Některé ZK byly přiřazeny k většímu počtu pacientů se SCHZ z důvodu nižší dostupnosti ZK s nižším počtem let vzdělání, což vedlo k lehké početní nerovnováze vzorku. Počet účastníků byl odhadnut pomocí power analýzy⁵. Devět účastníků (9 SCHZ, 0 ZK) bylo vyloučeno z důvodu chybného měření ET dat (kalibrační odchylka se během měření zvýšila na více než 0,5°; byla zaznamenána vysoká frekvence mrkání; únava a problém se soustředěním). Účastníci byli do studie zařazeni na základě své účasti ve studii Early-Stage Schizophrenia Outcome (ESO) (McWhinney et al. 2021; Melicher, Horacek, Hlinka, Spaniel, Tintera, Ibrahim, Mikolas, Novak, Mohr and Hoschl 2015; Mikolas et al. 2016), nebo prostřednictvím psychiatrické kliniky Národního ústavu duševního zdraví v České republice (NUDZ ČR). U všech pacientů proběhnuv strukturovaný diagnostický rozhovor Mini-International Neuropsychiatric Interview (Shin et al. 2008). Diagnostika pacientů proběhla dle standardů MKN-10 (Organization 1992). Do experimentální skupiny byli zahrnuti pouze pacienti s diagnózou poruchy schizofrenního spektra (tj. F20, F23 a F25) (Organization 1992). Dalšími kritérii pro zařazení do studie byl věk mezi 18 a 60 lety, nepřítomnost závažného neurologického onemocnění a normální barevné vidění testované pomocí Ishiharova testu (Clark 1924). Všichni pacienti byli v době účasti medikováni. ZK byli rekrutováni prostřednictvím inzerátu z podobného sociodemografického prostředí jako SCHZ skupina. ZK nesměli mít v anamnéze psychiatrické poruchy (hodnoceno pomocí modifikované verze M.I.N.I.), a to ani u svých rodinných příslušníků prvního a druhého stupně (hodnoceno pomocí anamnestického dotazníku). Participanti pro obě experimentální skupiny byly

⁵ Velikost vzorku byla odhadnuta na 18 subjektů na skupinu na základě výsledků pilotní studie (n = 8), předchozí literatury (Beedie et. al., 2012; Sprenger et. al., 2013). Hladina spolehlivosti byla stanovena na 80 % a hladina statistické významnosti byla stanovena na $p = 0,05$. S ohledem na očekávanou míru vyřazení přibližně 10 % a možné problémy s kvalitou údajů jsme plánovali měření u 20 subjektů pro každou skupinu. Počet pacientů byl záměrně nadhodnocen. Očekávali jsme vyšší variabilitu v rámci této skupiny a vyšší míru ztráty dat z důvodu artefaktů v měření.

Variable	SCHZ (n= 30) Mean (SD)	ZK (n= 25) Mean (SD)	p-value
Pohlaví (Ž/M)	10/20	10/15	0.817
Věk (roky)	32 (9.1)	31.57 (7.57)	0.837
Vzdělání (roky)	14.11 (2.64)	14.28 (2.15)	0.777
PANSS celkové skóre	37.6 (7.43)		
PANSS pozitivní symptomy	8.18 (1.1)		
PANSS negativní symptomy	11.06 (4.7)		
PANSS obecná psychopatologie	18.53 (3.03)		
CPT omissions	55.43 (14.84)	47.15 (4.63)	0.017
CPT perseverations	54.84 (11.55)	48.61 (7.81)	0.015
CPT commissions	54.62 (9.72)	53.15 (10.99)	0.583
CHLPMZ ekvivalent	399.1 (182.14)		
Délka neléčené psychózy (měsíce)	5.12 (8.03)		
Délka onemocnění (měsíce)	133.72 (170.45)		
Proporce jednotlivých diagnóz	F20 (n=20); F23 (n=10); F25 (n=0)		

CHLPMZ – Chlorpromazine

[tabulka 3] Demografická a klinická charakteristika experimentálního vzorku.

oslovování v letech 2018–2021. Studii schválila etická komise NUDZ ČR. U SCHZ skupiny byl v rámci datové analýzy zohledněn aktuální klinický stav a dávka léků.

2.3.3.2 Tvorba stimulačního datasetu

Ve studii bylo použito celkem 250 barevných fotografií každodenních naturalistických scén. Všechny fotografie byly staženy z veřejných databází (Flicker, World Images a Veeteezy) nebo pořízeny autory studie. Podněty byly rozděleny do pěti kategorií po padesáti fotografiích, a to na základě jejich obsahu (kongruentní, inkongruentní, fyzikálně salientní, sociální krajina, sociální interakce) [obrázek 15].

1. Scény všedního dne (kongruentní): tato kategorie zahrnuje snímky typického každodenního prostředí, kde jsou všechny prvky kontextově konzistentní. Očekáváme, že u kongruentních scén budou predikce top-down modelu dosahovat nejlepších výsledků, protože odpovídají obvyklým parametrům každodenního prostředí.

2. Inkongruentní obrazy: tyto scény se velmi podobají první kategorii, s tím rozdílem, že do kompozice jsou začleněny objekty, které se kontextuálně vymykají nebo jsou neobvyklé. Předpokládáme, že tyto inkongruentní objekty nebude top-down model schopen začlenit do své predikce. Z tohoto důvodu očekáváme, že top-down model bude u zdravé populace dosahovat paradoxně horších výsledků,

než u SCHU populace, u které je předpoklad, že nedokáže podobně jako model správně integrovat inkongruentní objekty v rámci top-down kognice (Javitt 2009).

3. Fyzikálně salientní: scény v této kategorii jsou přírodní prostředí, která obsahují prvky s vysokou fyzikální salienčí – například neobvyklou barvu, kontrast nebo orientaci. U těchto fyzikálně salientních detailů očekáváme, že budou lépe predikovány pomocí bottom-up modelu, a to zejména u SCHZ populace.

4. Sociální krajina: jedná se o přírodní scény, které zahrnují krajiny s přítomností člověka. U těchto scén, označovaných jako „sociální krajiny“, se předpokládá, že budou lépe odpovídat předpovědím top-down modelů pro ZK skupinu, a to z důvodu obsahu, který kombinuje přírodní scenérie se sociálními interakcemi.

5. Scény zobrazující sociální interakce: tato kategorie zahrnuje scény zaměřené na sociální interakce. U těchto stimulů očekáváme, že budou lépe predikovány top-down modelem, a to pro skupiny ZK, vzhledem k obsahu zahrnujícímu sociálně-emoční kontext.



[obrázek 15] Příklady kategorií obrázků.

Zleva – kongruentní stimuly, inkongruentní stimuly, fyzikálně salientní stimuly, stimuly vyobrazující sociální krajinu, stimuly vyobrazující sociální interakce.

Všechny experimentální podněty byly normalizovány na barvu a jas pomocí nástroje Shine (Rodrigo 2021) v MATLABU. Poté byly na každou fotografii aplikovány dva salienční modely, Expandable Multi-Layer NETwork (EML-Net) a Graph-Based Visual Saliency Model (GBVS) (viz níže v části 4.6), čímž pro každý obrázek vznikly dvě salienční mapy. Následně byl ke každému snímku přidán černý rámeček, aby bylo dosaženo rozlišení 3840×2160 pixelů. Původní průměrná plocha snímku byla $M = 6\,029\,277,12$ pixelů, $SD = 818\,762,31$. Průměrná plocha přidaných černých okrajů byla $M = 1\,487\,522,88$ pix, $SD = 818\,762,31$. Plocha obrazu tedy zabírala přibližně 80 % plochy monitoru. Experiment byl vytvořen a prezentován pomocí nástroje SR Research Experiment Builder 2.3.1 (2020).

2.3.3.3 Akvizice ET dat

Oční pohyby byly zaznamenávány pomocí přístroje EyeLink 1000 Plus eye tracker (SR Research Ltd. Ottawa, Ontario, Kanada). Vzorkovací frekvence ET byla nastavena na 1000 Hz. Stimuly byly prezentovány na 27" obrazovce IPS 4K (3840×2160, 163 PPI, s obnovovací frekvencí 60 Hz) se 100% barevným prostorem sRGB. Obrazovka byla barevně a světelně kalibrována pomocí sond X-Rite i1 Display Pro, která byla připojena během celé akvizice dat a průběžně kalibrovala monitor. Nahrávání okulomotorických pohybů probíhalo v tiché laboratoři bez oken za standardizovaných podmínek. Účastníci experimentu seděli s hlavou na opěrce brady a čela (SR Research Head Support) ve vzdálenosti 70 cm od obrazovky. Každý dobrovolník měl instrukci zcela volně sledovat prezentované stimuly na monitoru počítače. Stimuly byly prezentovány v náhodném pořadí.

Dominantní oko každého účastníka bylo určeno za pomoci Porta testu (Cro-vitz and Zener 1962). Přestože je vidění binokulární, sledovali jsme pouze dominantní oko. ET byl kalibrován standardní devítibodovou kalibrací, která byla provedena pomocí softwaru EyeLink a podle potřeby opakována, dokud nebylo dosaženo optimálního výsledku.

Za účelem přesnějšího měření předcházela každému stimulu korekce vizuálního driftu. Poté se na obrazovce objevil fixační kříž na 18% šedém pozadí (kříž mohl být prezentován na celkem osmi různých pozicích okolo středu) a účastníci byli instruováni, aby na něj zaměřili svůj pohled. Vzdálenost středů rohových křížů od středu obrazu byla 1275 pixelů, a to v úhlech 155°; -155°; 25°; -25°. Středů křížů nad a pod středem obrazu byly 542 pixelů pod úhly 90° a -90°. Středů křížů napravo a nalevo od středu obrazu měly 1150 pixelů pod úhly 0° a 180°. Velikost kříže byla 183 pixelů s tloušťkou tahu 7 pixelů. Pseudorandomizovaná poloha kříže mimo střed byla zvolena tak, aby bylo možné z výsledků vyloučit vliv centrálního biasu.⁶ Vlastní stimulus byl prezentován až ve chvíli, kdy ET zaznamenal fixaci na fixační kříž.

2.3.3.4 Kognitivní a psychologické vyšetření

Po ET měření následovalo kognitivní a psychologické vyšetření. U SCHZ pacientů byla k posouzení závažnosti pozitivních a negativních příznaků použita škála pozitivních a negativních syndromů (PANSS) (Kay et al. 1989). K zhodnocení aktuálního stavu pozornosti jsme použili Connersův test kontinuálního výkonu III (CPT) (Conners and Staff 2004). Předpokládali jsme, že snížená míra pozornosti může ovlivnit zpracování vizuálních vjemů (Conners and Staff 2004). Kognitivní a psychologické hodnocení bylo prováděno v Národním ústavu duševního zdraví (NUDZ CZ) v tiché, k tomu urč-

⁶ Tendence lidí fixovat na centrální části kopozice.

né místnosti. Celý proces hodnocení, který vedl vyškolený psycholog, trval přibližně 2 hodiny. Hlavním cílem tohoto psychologického testování bylo prozkoumat případné příčinné souvislosti mezi onemocněním, výsledky salienčních modelů a okulomotorickým chováním pozorovaným u pacientů.

2.3.3.5 Preprocessing dat a jejich statistické zpracování

Primární zpracování dat (rozdělení ET záznamů na fixace a sakády) proběhlo automaticky v programu EyeLink – DataViewer. Data byla poté pro další zpracování exportována do tabulkového formátu (CSV). V prvním kroku byla všechna ET data očištěna od fixací a sakád mimo monitor. První fixace překrývající se s fixačním křížem prezentovaným před každým ze stimulů byla odstraněna z výsledků. Preprocessing a zpracování tabulkových dat (včetně PANSS, CPT, predikční skóre salienčních modelů a demografické údaje) byly analyzovány pomocí softwaru R (Team 2020) s implementovanou tidyverse knihovnou (Wickham et al. 2019).

Groundtruth fixační matice byly vytvořeny z vyčištěných fixačních dat. Tato matice byla unikátní pro každého účastníka a stimulus. Generování groundtruth matic probíhalo v jazyce Python pomocí balíčku GazePointHeatMap (Roeddiger 2018). Groundtruth matice obsahuje informaci o kumulativních fixacích v čase, a to pro každý pixel daného stimulu. Groundtruth mapa vznikla v plném rozlišení původních podnětů (3840 × 2160). Dále jsme vytvořili pro každý podnět a participanta dvě dodatečné groundtruth mapy (do páté fixace a od šesté fixace). Tento postup byl zvolen jakožto nástroj pro lepší zmapování rozdílu v zapojení bottom-up a top-down processingu mezi skupinami a také měl ukázat, zda u SCHZ populace dochází k prodlevě v nástupu top-down kognice, či nikoli.

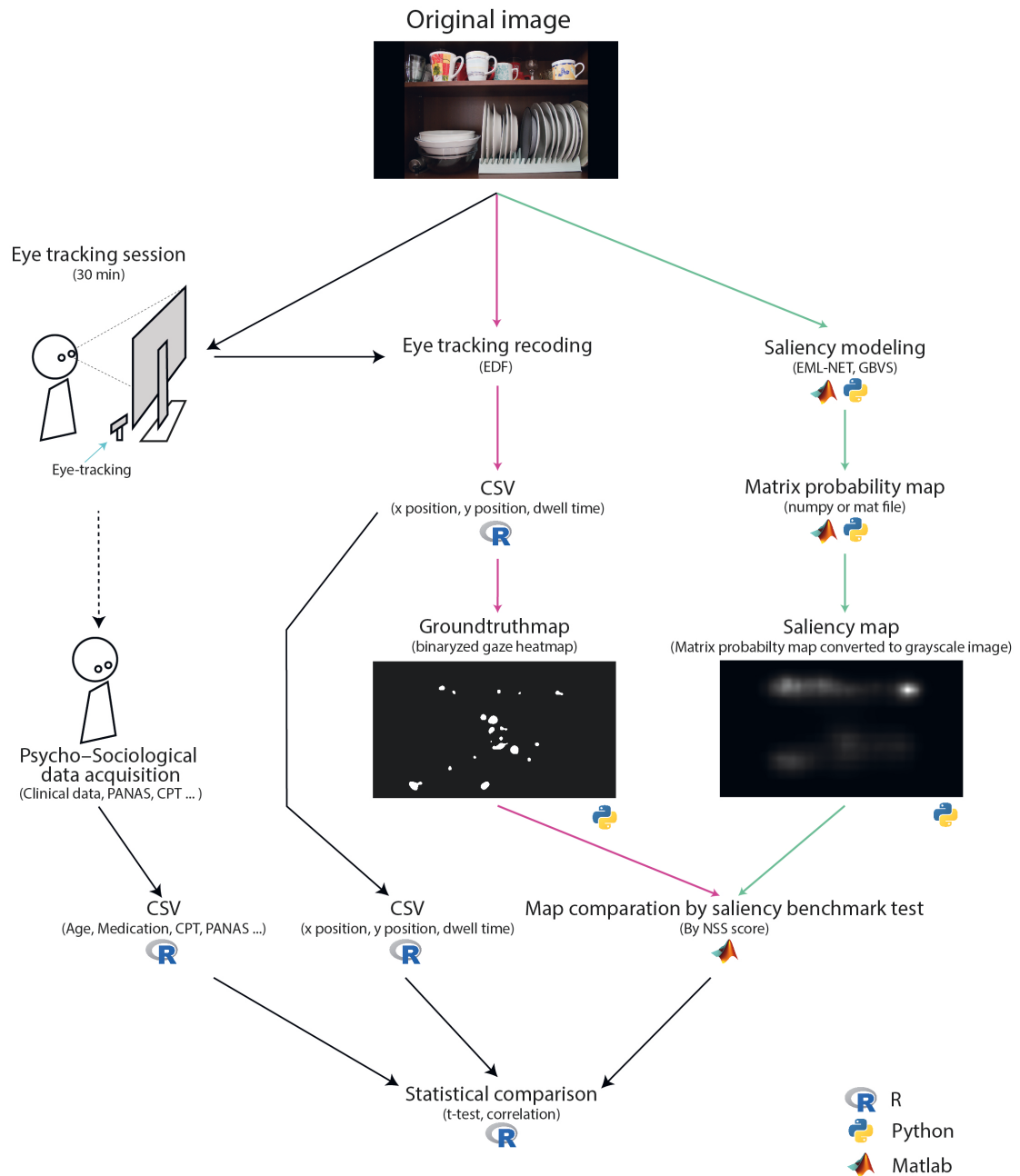
Ke vyhodnocení performance obou salienčních modelů byla použita knihovna GBVS (Shreenath 2019) a EML-Net (Jia 2020) pro programovací jazyk Python. Hodnocení úspěšnosti salienčních modelů bylo vypočítáno pomocí MIT saliency benchmark toolboxu (Bylinskii et al. 2015) pro jazyk MATLAB **[obrázek 16]**.

Dále jsme vyhodnocovali rozdíl v celkové fixované ploše jednotlivých stimulů, a to pomocí vzorce pro standardní odchylku vzdálenosti (SDD). Tento vzorec je součástí knihovny mapTool (Bivand et al. 2022) pro programovací jazyk R. V rámci analýz jsme také zkoumali vztah okulomotorického chování pacientů se SCHZ a klíčovými klinickými faktory: délkou neléčené psychózy a chlorpromazinovým ekvivalentem (Bansal et al. 2019; Obyedkov et al. 2019; Wolf et al. 2021). I tyto analýzy byly provedeny v jazyce R.

Pomocí lineárních modelů se smíšeným efektem (knihovna lme4 pro jazyk R (Bates et al. 2014)) byly statisticky porovnány výsledky úspěšnosti predikcí salienčních modelů mezi experimentálními skupinami. Jako závislá proměnná v lineárních modelech byla použita metrika NSS⁷. Model zahrnoval fixní efekty pro interakci mezi

⁷ Normalizované skenovací dráhy jedná se o metriku používanou k vyhodnocení úspěšnosti predikce salienčních modelů viz část 3.2.2.6 Salienční modely.

skupinami (pacienti vs. kontroly), kategorii obrazu, křížené náhodné intercepty pro každého particpanta (ID) a každou kategorii obrazu. Odhad náhodných interceptů pro jednotlivé stimuly nebyl proveditelný kvůli rozsáhlému počtu potřebných proměn-



[obrázek 16] Schéma znázorňující kroky zpracování a analýzy dat použité ve studii.

Růžové šipky označují cestu zpracování groundTruth. Zelené šipky označují cestu zpracování salienčních modelů. Černé šipky označují cestu zpracování tabulkových dat pro statistické porovnání; CSV – hodnoty oddělené čárkou; EDF – standardizovaný evropský datový formát pro ukládání lékařských časových řad; NSS – normalizovaná skenovací dráhy; PNASS – škála pozitivního a negativního symptomů; CPT – Connorsův kontinuální výkonostní test III.

ných. NSS skóre bylo transformováno pomocí druhé odmocniny, aby se potlačila neparametrická distribuce dat. Vstupní hodnoty a výsledná rozdělení, stejně jako rezidua modelu, byly zkontrolovány pomocí denzitních grafů a q-q plotů. Testy významnosti fixních efektů byly provedeny pomocí Satterthwaitovy metody (knihovna lmerTest pro jazyk R (Kuznetsova et al. 2017)).

Pro hodnocení sakadických očních pohybů, které měly nenormální rozdělení, byl použit Wilcoxonův neparametrický t-test. Pearsonův korelační koeficient byl použit k posouzení vztahu mezi okulomotorickými pohyby na jedné straně a medikací, výsledky psychologických testů a délkou neléčené psychózy na straně druhé. Z důvodu vícenásobného porovnávání byla pro všechny statistické testy stanovena hladina významnosti alfa na $< 0,001$.

Pro porovnání délky fixace mezi skupinami jsme použili postupné testování: počínaje první fixací byly rozdíly mezi skupinami porovnávány pomocí t-testu na hladině významnosti alfa $= .05$. Následující fixace byly považovány za signifikantní pouze tehdy, pokud aktuální a všechny předchozí testy zamítly nulovou hypotézu. Tento přístup odpovídá uzavřenému postupu testování a kontroluje tak celkovou hladinu významnosti na alfa $= .05$ (Marcus et al. 1976).

2.3.3.6 Salienční modely

Výběr nejnovějších bottom-up a top-down salienčních modelů pro naši studii byl založen na základě výsledků soutěže MIT Saliency Benchmark (saliency.mit.edu (Bylinskii et al. 2015)). Nejúspěšnější modely z kategorií top-down a bottom-up jsme vybrali na základě metriky NSS (Bylinskii et al. 2018; Judd 2009; Judd et al. 2012; Kümmerer et al. 2015), která byla stanovena jako nejlepší ukazatel výkonnosti jednotlivých modelů na 14. Evropské konferenci o počítačovém vidění (Bylinskii et al. 2015). Druhým kritériem byla dostupnost zdrojového kódu. Za závazné výsledky NSS skóru jsme považovali ty z datové sady MIT300 (Judd, Durand and Torralba 2012), které na rozdíl od sady CAT2000 (Borji and Itti 2015) obsahují pouze přírodní scénérie a lépe odráží charakter stimulů použitý v našem experimentu.

Jako bottom-up model jsme vybrali před-trénovaný GBVS model (Harel et al. 2006), který funguje tak, že konstruuje grafovou reprezentaci obrazu, kde každý uzel v grafu odpovídá malé oblasti obrazu. Tento proces se skládá ze dvou kroků. Nejprve je vytvořena číselná aktivační mapa z jednotlivých fyzikálních aspektů scény extrahovaných z jejích jednotlivých částí (např. lineární filtrací a následnou elementární nelineární filtrací). V druhém kroku se tyto aktivační mapy normalizují. Tento krok dokáže zdůraznit salientní místa scény a umožňuje svou následnou kombinaci s dalšími aktivačními mapami (Liu et al. 2013). Model v obou svých krocích využívá Markovův přístup. Pomocí řetězce jsou jednotlivé aktivační mapy kombinovány do lokální salienční mapy. Hrany mezi vrcholy představují podobnost mezi oblastmi. Model pak vypočítá hodnotu salience pro každý vrchol na základě jeho kontrastu se sousedními regiony.

Vrcholy s vysokými hodnotami salience jsou považovány za vizuálně nejvýraznější oblasti obrazu a dosahují vyšší pravděpodobnosti v tom, že přitáhnou naši pozornost.

Jako top-down model jsme zvolili před-trénovaný EML-Net model (Jia and Bruce 2020). Model EML-Net používá CNN vrstvy k extrakci jednotlivých vizuálních aspektů scény a ty jsou poté procesovány pomocí několika plně propojených vrstev neuronové sítě. Přesněji se jednotlivé vrstvy sítě skládají ze subsítí NasNet, ImageNet a DenseNet trénovaných na databázi PLACE365 (Jia and Bruce 2020), všechny jsou poté použity jako enkodér pro klasifikaci obrazu. Během trénování se model naučil předpovídat salienční mapu pro daný vstupní obrázek pomocí nastavení vah jednotlivých neuronů v síti tak, aby minimalizoval rozdíl mezi predikovanou salienční mapou a ground truth mapou.

Pro smysluplné porovnání výkonosti dvou salienčních modelů mezi sebou byla vybrána metrika NSS. NSS měří přesnost modelu pomocí porovnání predikované salienční mapy s ground truth mapou (Bylinskii et al. 2018). Ground truth mapa obsahuje kumulativní informaci o lokaci divákových fixací. NSS vypočítá průměrnou hodnotu salience na základě porovnání binární ground truth mapy s binární salienční mapou (Peters et al. 2005). Vyšší hodnota NSS naznačuje lepší odhad divákovy zaměřené pozornosti, zatímco nulová hodnota znamená předpověď na úrovni náhody. NSS skóre je široce používáno jako závazný nástroj pro přímé porovnávání efektivity různých modelů salience, a to vzhledem ke svému přímočarému a-standardizovanému přístupu k hodnocení jednotlivých predikovaných salienčních map.

2.3.4 Výsledky studie B

2.3.4.1 Rozdíly v úspěšnosti salienčních modelů

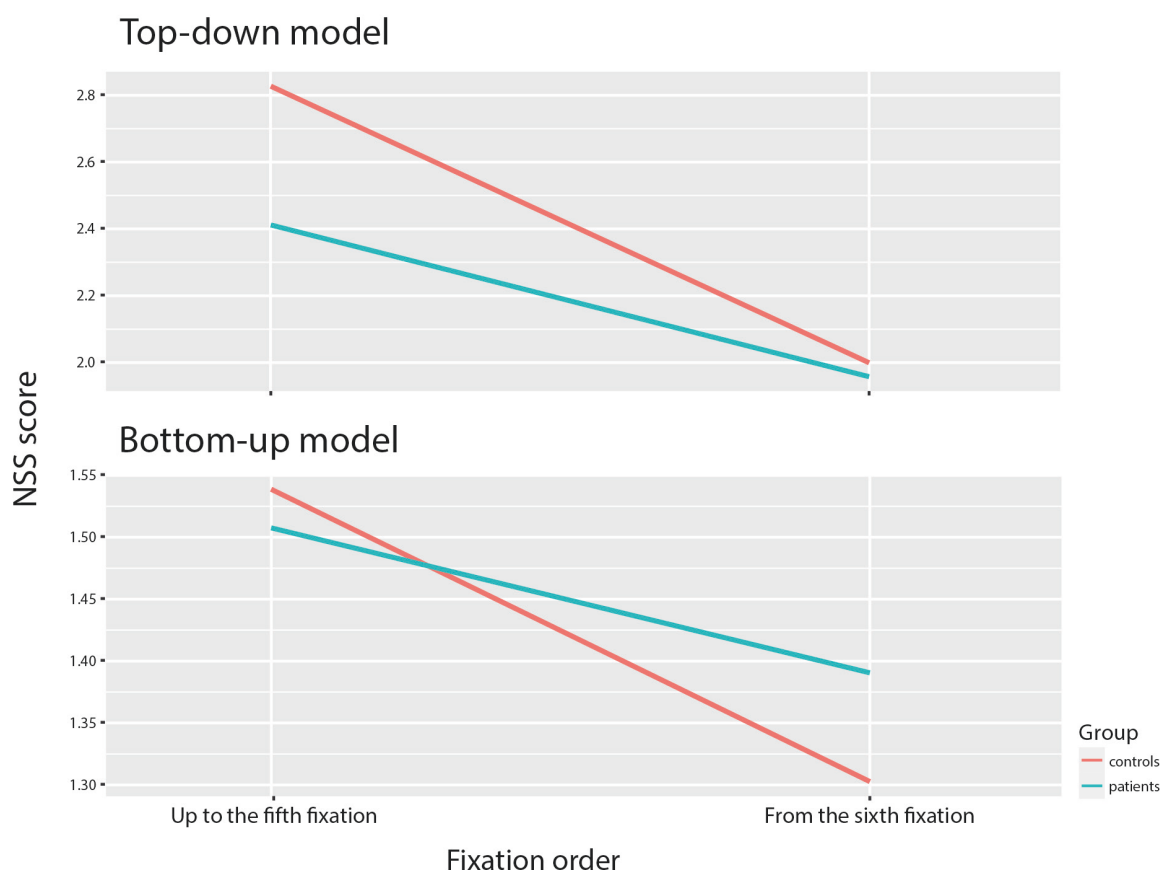
Porovnáním jednotlivých ground truth map se salienčními mapami od celkem 53 subjektů (28 SCHZ, 25 ZK) bylo získáno celkem 13 436 NSS hodnot. Přímé porovnání NSS hodnot mezi oběma salienčními modely ukázalo, že bottom-up model (GBVS) dokázal předpovědět okulomotorické chování lépe u SCHZ populace ($M = 1,43$, $SD = 0,58$) než u ZK ($M = 1,35$, $SD = 0,51$). Naopak top-down model (EML-Net) lépe předpovídal rozložení fixací u ZK (ZK: $M = 2,16$, $SD = 1,13$) než u SCHZ (SCHZ: $M = 2,08$, $SD = 1,29$). Když jsme však následně výsledky podrobili statistickému srovnání pomocí lineárních modelů se smíšeným efektem (LME). Analýza nepotvrdila rozdíly pozorované při přímém porovnání NSS skóre mezi skupinami a modely.

LME modely neprokázaly významný rozdíl v NSS skóre u bottom-up (GBVS) modelu mezi skupinami. Ukázalo se ale, že model lépe predikuje distribuci fixací u SCHZ pacientů pro fyzikálně salientní kategorii stimulů [tabulka 4]. Top-down (EML-Net) model rovněž nevykazoval jakýkoli statisticky významný rozdíl mezi skupinami. Byl ale zaznamenán statisticky významný pokles NSS skóre při predikcích stimulů zobrazujících sociální interakce u SCHZ pacientů [tabulka 4].

Smíšené výsledky přes obě experimentální skupiny (SCHZ + ZK), neukázaly u bottom-up (GBVS) modelu žádné rozdíly mezi kategoriemi obrazových stimulů. Na druhou stranu top-down (EML-Net) model vykazoval nižší NSS skóre v predikcích fixací pro fyzikálně salientní kategorii obrazových stimulů, a naopak vyšší schopnost predikovat fixace pro kategorii sociálních interakcí a sociálních krajin [tabulka 4].

2.3.4.2 Rozdíly mezi skupinami v bottom-up a top-down predikcích v čase

Abychom zjistili meziskupinové rozdíly v zapojení bottom-up a top-down procesů v průběhu času, rozhodli jsme se vypočítat NSS skóre pro každý z modelů ve dvou po sobě jdoucích periodách – do páté fixace a od šesté fixace [obrázek 17]). Rozhodnutí rozdělit data na dvě periody vycházelo z předchozího výzkumu, který ukázal, že přesnost predikce bottom-up modelů klesá okolo páté fixace (Schütt et al. 2019). Dalším rozhodnutím, které nás vedlo k rozdělení datového souboru, je vrchol v naměřených délkách fixací, který se u obou skupin nachází právě kolem páté fixace [obrázek 18]. Modely LMER jsme aplikovali na obě periody a oba salienční modely.



[obrázek 17] Rozdíl mezi výkonnostmi modelů v čase.

Top-down (EML-Net) model dosahuje lepší výkonnost v obou časových obdobích v případě ZK. Bottom-up (GBVS) model naopak lépe předpovídá salienční u SCHZ populace pouze v případě druhé periody od šesté fixace. V první periodě lépe predikuje fixace ZK.

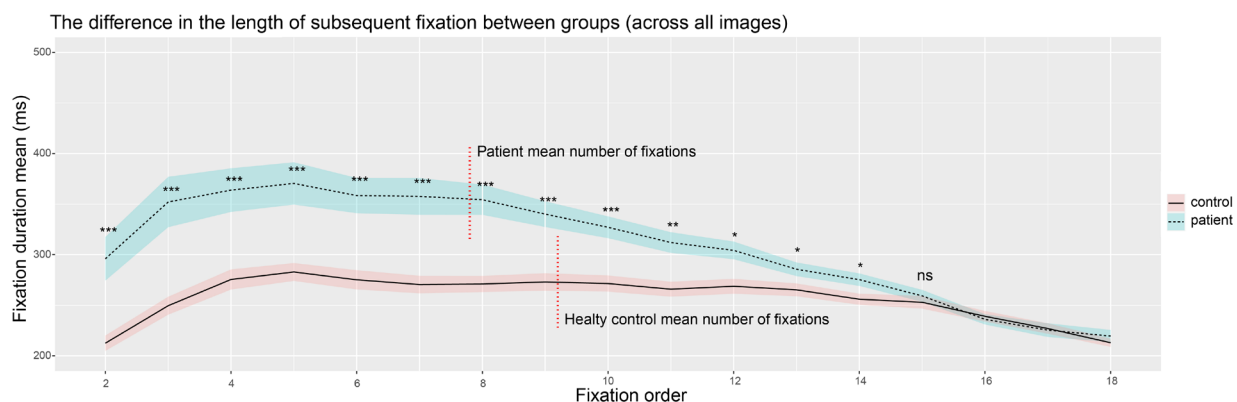
Prediktory	bottom-up sqrt (NSS)			top-down sqrt (NSS)		
	Odhady	CI	p	Odhady	CI	p
(Intercept)	0.44	0.37 - 0.58	<0.001	0.57	0.53 - 0.61	<0.001
SCHZ	0.01	-0.01 - 0.03	0.281	-0.03	-0.07 - 0.02	0.206
Inkongruentní	0.01	-0.10 - 0.11	0.921	0.04	-0.01 - 0.09	0.132
Fyzikálně salientní	-0.04	-0.14 - 0.06	0.428	-0.11	-0.17 - -0.06	<0.001
Sociální interakce	-0.08	-0.18 - 0.02	0.099	0.18	0.12 - 0.23	<0.001
Sociální krajina	-0.02	-0.12 - 0.08	0.699	0.09	0.04 - 0.14	0.001
SCHZ × Inkongruentní	0.01	-0.01 - 0.02	0.224	0.03	-0.00 - 0.06	0.050
SCHZ × Fyzikálně salientní	0.02	0.00 - 0.03	0.015	0.03	-0.00 - 0.06	0.051
SCHZ × Sociální interakce	0.01	-0.01 - 0.02	0.324	-0.06	-0.09 - -0.03	<0.001
SCHZ × Sociální krajina	0.01	-0.00 - 0.03	0.153	0.01	-0.02 - 0.04	0.582
Náhodné efekty						
σ^2	0.02			0.07		
τ_0	0.00 _{ID}			0.01 _{ID}		
	0,00 _{imageCat}			0,00 _{imageCat}		
ICC	0.10			0.07		
N	54 _{ID}			54 _{ID}		
	5 _{imageCat}			5 _{imageCat}		
Pozorování	13436			13436		
Mezní R ² / podmíněné R ²	0.049 / 0.140			0.090 / 0.157		

Legenda: sqrt – druhá odmocnina; NSS – normalizované skenovací dráhy; ID – jedinečný identifikátor účastníka; imageCat – kategorie obrázků.

[tabulka 4] Výsledky srovnání LME pro bottom-up a top-down model.

2.3.4.3 Sekvenční analýza bottom-up (GBVS) modelu

Ani v jedné ze sledovaných period nebyl odhalen žádný významný rozdíl v LME skóru mezi experimentálními skupinami. V případě fyzikálně salientních stimulů model konzistentně vykazoval lepší predikci okulomotorického chování u pacientů s SCHZ než u ZK, a to v obou periodách [tabulka 5].



[obrázek 18] Meziskupinové rozdíly v délce trvání jednotlivých fixací v čase.

Svislé červené přerušované čáry znázorňují celkový průměrný počet fixací ve skupině. *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns = nevýznamné. Pro kontrolu míry falešně pozitivních výsledků byl použit postup sekvenčního testování. Testování bylo ukončeno po prvním nesignifikantním výsledku.

V druhé periodě byly ovšem patrné rozdíly mezi obrazovými kategoriemi v případě smíšených experimentálních skupin (SCHZ + ZK). GBVS model vykazoval lepší odhad okulomotorických pohybů fyzikálně salientních stimulů, zatímco u podnětů zobrazujících sociální interakce a sociální krajiny vykazoval nižší predikční schopnost [tabulka 5].

Prediktory	GBVS sqrt(NSS) – do páté fixace			GBVS sqrt(NSS) – od šesté fixace		
	Odhady	CI	p	Odhady	CI	p
(Intercept)	1.61	1.51 - 1.70	<0.001	1.54	1.52 - 1.57	<0.001
SCHZ	-0.02	-0.04 - 0.00	0.093	0.01	-0.01 - 0.04	0.270
Inkongruentní	0.03	-0.10 - 0.16	0.622	-0.00	-0.03 - 0.03	0.953
Fyzikálně salientní	-0.06	-0.19 - 0.07	0.393	0.04	-0.07 - -0.02	0.002
Sociální interakce	-0.10	-0.23 - 0.03	0.129	-0.10	-0.13 - -0.07	<0.001
Sociální krajina	-0.01	-0.14 - 0.12	0.925	-0.03	-0.06 - -0.00	0.039
SCHZ × Inkongruentní	-0.01	-0.03 - 0.02	0.595	0.01	-0.01 - 0.03	0.193
SCHZ × Fyzikálně salientní	0.02	0.00 - 0.05	0.030	0.02	0.00 - 0.04	0.046
SCHZ × Sociální interakce	0.01	-0.01 - 0.03	0.310	0.01	-0.01 - 0.03	0.306
SCHZ × Sociální krajina	0.01	-0.02 - 0.03	0.532	0.02	-0.00 - 0.04	0.107
Náhodné efekty						
σ^2	0.04			0.03		
τ_{00}	0.00 _{ID}			0.00 _{ID}		
	0,00 _{imageCat}			0,00 _{imageCat}		
ICC	0.06			0.05		
N	54 _{ID}			54 _{ID}		
	5 _{imageCat}			5 _{imageCat}		
Pozorování	13435			13097		
Mezní R ² / podmíněné R ²	0.040 / 0.097			0.039 / 0.087		

Legenda: sqrt – druhá odmocnina; NSS – normalizované skenovací dráhy; ID – jedinečný identifikátor účastníka; imageCat – kategorie obrázků.

[tabulka 5] Meziskupinové rozdíly v NSS skóru pro bottom-up (GBVS) model ve dvou různých časových periodách.

2.3.4.4 Sekvenční analýza top-down (EML-Net) modelu

LME modely ukázaly statisticky významný meziskupinový rozdíl v NSS skóru v první periodě, EML-Net model lépe predikoval okulomotorické chování ZK [tabulka 6]. V této periodě jsme také zaznamenali vyšší přesnost predikce u fyzikálně salientních obrazů pro SCHZ skupinu. Model naopak předpovídal hůře okulomotorické chování SCHZ participantů v případě Sociálních krajin a interakcí. Sociální interakce poté vykazovaly nižší hodnoty i v rámci druhé periody [tabulka 6]. V rámci smíšené statistiky nebyly zaznamenány žádné rozdíly v rámci kategorií obrazů v ani jedné ze sledovaných period [tabulka 6].

Prediktory	Top-down sqrt(NSS) – do páté fixace			Top-down sqrt(NSS) – od šesté fixace		
	Odhady	CI	p	Odhady	CI	p
(Intercept)	1.81	1.35 - 2.27	<0.001	1.67	1.36 - 1.98	<0.001
SCHZ	-0.11	-0.17 - 0.04	0.001	-0.02	-0.08 - 0.03	0.431
Inkongruentní	0.14	-0.51 - 0.79	0.679	0.02	-0.42 - 0.46	0.936
Fyzicky významné	-0.14	-0.79 - 0.51	0.663	-0.13	-0.57 - 0.31	0.557
Sociální interakce	0.25	-0.40 - 0.90	0.443	0.20	-0.24 - 0.64	0.370
Sociální krajina	0.25	-0.40 - 0.89	0.460	0.05	-0.39 - 0.49	0.826
SCHZ × Inkongruentní	-0.01	-0.05 - 0.04	0.706	0.04	0.00 - 0.08	0.034
SCHZ × Fyzikálně významný	0.05	0.00 - 0.09	0.029	0.02	-0.01 - 0.06	0.232
SCHZ × Sociální interakce	-0.04	-0.09 - -0.00	0.045	-0.08	-0.12 - 0.05	<0.001
SCHZ × Sociální krajina	-0.05	-0.09 - -0.00	0.035	0.01	-0.02 - 0.05	0.521
Náhodné efekty						
σ^2	0.16			0.12		
τ_{00}	0.01 _{ID}			0.01 _{ID}		
	0,05 _{imageCat}			0,02 _{imageCat}		
ICC	0.28			0.22		
N	54 _{ID}			54 _{ID}		
	5 _{imageCat}			5 _{imageCat}		
Pozorování	13435			13097		
Mezní R ² / podmíněné R ²	0.086 / 0.346			0.054 / 0.263		

Legenda: sqrt – druhá odmocnina; NSS – normalizované skenovací dráhy; ID – jedinečný identifikátor účastníka; imageCat – kategorie obrázků.

[tabulka 6] Meziskupinové rozdíly v NSS skóru pro top-down (EML-Net) model ve dvou různých časových periodách.

2.3.4.5 Meziskupinové rozdíly ve fixacích a celkové fixované ploše stimulu

SCHZ skupina vykazovala významně nižší průměrný počet fixací na jeden stimulus než ZK (SCHZ: M = 8,92, SD = 1,28; ZK: M = 9,22, SD = 0,75; $t(54) = 5,26$, $p < .001$). Rozdíl byl patrný i v průměrné délce fixací, která byla u SCHZ populace delší než u ZK (SCHZ: M = 326,12 ms, SD = 22,97; ZK: M = 254,83 ms, SD = 24,15; $t(54) = -4,44$, $p < .001$). Statisticky významný rozdíl mezi skupinami jsme pozorovali také z hlediska celkové fixované plochy obrazu. Tato metrika označuje kumulativní hodnotu počtu fixací na jednotlivé části scény. Test směrodatné odchylky (SD) ukázal, že skupina SCHZ měla významně menší rozptyl fixací po ploše obrazu než ZK (SCHZ: Mean = 678,28, SD = 76,3; ZK: Mean = 727,56, SD = 83,82); $t(54) = 6,87$, $p < .001$).

V rámci experimentu byly pozorovány meziskupinové rozdíly v časové dynamice trvání jednotlivých fixací. Po počátečním nárůstu se průměrná doba fixace u SCHZ skupiny stabilizovala a začala se postupně zkracovat. Kolem patnácté fixace se jejich

Variable	Group	Mean of fixation number		Mean of fixation duration	
		Pearson Correlation r(28)	p-value	Pearson Correlation r(28)	p-value
CPT omissions	SCHZ	0.12	0.52	-0.08	0.88
CPT commissions		0.15	0.45	-0.16	0.4
CPT hit reaction time (HRT)		-0.18	0.36	0.27	0.16
CPT HRT standard deviation		-0.2	0.29	0.21	0.26
CPT variability		-0.22	0.26	0.22	0.21
CPT detectability		0.13	0.5	-0.09	0.64
CPT perseverations		0.19	0.32	-0.21	0.26
CPT HRT block change		-0.13	0.52	0.22	0.24
CPT HRT inter-stimulus		-0.19	0.33	0.15	0.44
PANSS positive symptoms		-0.04	0.84	0.01	0.96
PANSS negative symptoms		-0.17	0.37	0.09	0.64
PANSS general psychopathology		-0.14	0.48	0.07	0.72
PANSS total score		-0.17	0.34	0.11	0.59
Duration of illness (months)		-0.08	0.64	0.17	0.36
Duration of untreated psychosis (months)		-0.11	0.54	0.2	0.28
CHLPMZ equivalent		-0.2	0.29	0.31	0.9
CPT omissions	ZK	-0.19	0.34	0.24	0.23
CPT commissions		-0.51	0.01	0.36	0.07
CPT hit reaction time (HRT)		0.17	0.4	-0.13	0.54
CPT HRT standard deviation		-0.26	0.21	0.05	0.86
CPT variability		-0.24	0.23	0.13	0.53
CPT detectability		-0.35	0.08	0.31	0.12
CPT perseverations		0.28	a	-0.2	0.33
CPT HRT block change		-0.05	0.8	-0.15	0.47
CPT HRT inter-stimulus		-0.05	0.8	0.05	0.67
PANSS positive symptoms		NA	NA	NA	NA
PANSS negative symptoms		NA	NA	NA	NA
PANSS general psychopathology		NA	NA	NA	NA
PANSS total score		NA	NA	NA	NA
Duration of illness (months)		NA	NA	NA	NA
Duration of untreated psychosis (months)		NA	NA	NA	NA
CHLPMZ equivalent		NA	NA	NA	NA

[tabulka 7] Korelace psychologických měření s očními fixacemi.

trvání stalo srovnatelným s ZK. Páté fixace bylo dosaženo u 99 % stimulů u ZK a 96 % stimulů u SCHZ. Desáté fixace bylo dosaženo u 96 % stimulů u ZK a 82 % stimulů u SCHZ. Patnácté fixace bylo dosaženo u 79 % stimulů u ZK a 45 % všech stimulů v SCHZ. K ověření statistické významnosti těchto rozdílů byl použit postup sekvenčního testování. Prvních čtrnáct fixací ukázalo statisticky významný rozdíl v délce fixací ($t(54) = -2,55, p = .013$). Délka patnácté a další fixace se mezi skupinami již nelišila ($t(54) = -1,67, p = .098$) [obrázek 18].

U SCHZ skupiny jsme mimo jiné zkoumali i vztah mezi okulomotorickými pohyby (včetně trvání a počtu fixací) a faktory spojenými s tímto onemocněním, jako jsou dávka antipsychotik, skóre v dotazníku PANSS, délka trvání nemoci a doba její neléčené periody. Naše analýza však neodhalila žádné statisticky významné korelace mezi těmito proměnnými a okulomotorickými pohyby. Dále jsme u obou skupin zkoumali vztah mezi okulomotorickými pohyby a výsledky CPT. Jediným zjištěným statisticky signifikantním vztahem byl počet fixací a skóre CPT commission u ZK. Podrobné výsledky korelací jsou uvedeny v **tabulce 7**.

2.3.5 Diskuse ke studii B

Hlavním zjištěním naší studie je to, že bottom-up (GBVS) model dokázal lépe předpovídat okulomotorické chování SCHZ populace, a naopak top-down (EML-NET) model lépe predikoval okulomotorické chování ZK. LME modely sice celkový statistický rozdíl nepotvrdily ani u jednoho z obou modelů, avšak identifikoval významné rozdíly v rámci jednotlivých specifických kategorií vizuálních stimulů. Výsledky LME jednoznačně ukazují, že bottom-up model lépe predikoval okulomotorické chování SCHZ pacientů při prohlížení fyzikálně salientních stimulů. Výsledek tak potvrzuje dříve reportovaný bottom-up bias u SCHZ populace a s tím spojenou opožděnou integraci bottom-up vizuálních signálů do top-down processingu (Butler, Silverstein and Dakin 2008; Javitt 2009; Silverstein 2016).

Top-down model byl oproti tomu přesnější v rámci predikcí okulomotorického chování SCHZ pacientů a to u stimulů zobrazujících inkongruentní scény. Výsledek ukazuje že ačkoli je model schopen rozpoznávat jednotlivé objekty ve scéně, zaostává ve schopnosti rozpoznat míru jejich inkongruence v kontextu celkové scény. Toto „chování“ predikčního modelu je pravděpodobně způsobeno tím, že top-down model ze své podstaty prozatím postrádá schopnost posoudit sémantický kontext objektů, a tedy není schopen ve svých predikcích zohlednit přítomnost inkongruentních detailů. Omezená schopnost modelu vyhodnocovat sémantické souvislosti v podstatě odpovídá podobnému kognitivnímu omezení pozorovanému u SCHZ pacientů (Tschacher et al. 2015). Zvýšená predikční přesnost top-down modelu u SCHZ pacientů tak pravděpodobně pramení ze společného nedostatku ve správné interpretaci sémantického kontextu jednotlivých objektů, což paradoxně vede k přesnějším okulomotorickým predikcím modelu pro SCHZ pacienty. Top-down model na druhou stranu daleko lépe predikuje okulomotorické chování ZK v případě stimulů zobrazujících sociální interakce.

Tento výsledek je v souladu s dřívějšími výzkumy, které ukázaly zhoršenou schopnost SCHZ populace zpracovávat vizuální scény zobrazující sociální interakce a emoce (Asgharpour et al. 2015; Li et al. 2020; Matsumoto et al. 2015). Výsledek jde poté spojit i s negativními příznaky, a to v kontextu emoční otupělosti a deficitem ve zpracování částí obrazů s nízkou prostorovou frekvencí (Marosi et al. 2019a; Obayashi et al. 2009)

Analýzy specifických kategorií stimulů ukázaly lepší schopnost top-down modelu predikovat okulomotorické chování ZK v případě sociálních interakcí a krajin. Výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi zabývajícími se vlastnostmi salienčních modelů (Krasovskaya and MacInnes 2019; Zhang and Zakir 2019). Výsledek tak ukazuje, že model dokáže zohlednit zapojení vyšších kognitivních procesů interpretující osoby a objekty ve vizuální scéně do svých predikcí. Naopak top-down model byl méně efektivní při odhadu okulomotorického chování ZK při sledování fyzikálně salientních scén. Výsledek tím pádem potvrzuje sníženou citlivost top-down modelu k fyzikálně salientním detailům, respektive k signálu odpovídajícímu bottom-up processingu.

Analýza jednotlivých period nám dle očekávání umožnila odhalit jakým způsobem se zapojují bottom-up a top-down procesy v rámci sledovaných experimentálních skupin. Výsledky LME pro bottom-up (GBVS) model neukázaly žádné významné rozdíly mezi skupinami v ani jedné ze sledovaných period. Signifikantní výsledky se ovšem projeví v rámci jednotlivých kategorií stimulů. Pozoruhodné je, že v případě fyzikálně salientních stimulů vykazoval GBVS model v obou periodách konzistentně lepší výkon u SCHZ populace než u ZK. Výsledky tak potvrzují dříve reportovaný bottom-up bias u SCHZ pacientů (Hahn et al. 2010; Kornmayer et al. 2018).

Druhá analýza zaměřená na top-down (EML-Net) model ukázala významné rozdíly mezi skupinami. V rámci první periody vidíme rozdíly v tom jak SCHZ a ZK zpracovávají vizuální informace. Rozdíl je patrný zejména v raných fázích a podtrhuje rozdílné kognitivní strategie v akvizici vizuálního signálu. Ve druhé periodě naopak dochází k postupnému zanikání rozdílu mezi skupinami a výsledky se stávají statisticky nesignifikantní. Pozorovaný pokles v rozdílu NSS skóru v čase pravděpodobně poukazuje na postupné dorovnání deficitu při zpracování vizuálního bottom-up signálu u SCHZ populace, respektive na možnou přítomnost adaptačních strategií, které deficit vyrovnávají. Rozdíly ovšem přetrvávají u stimulů prezentujících sociální interakce a inkongruentní scény.

Výsledky časové analýzy korespondují s výsledky CPT. Zde SCHZ pacienti vykazovali vyšší míru chybovosti u omission⁸ a perseverace⁹ skóru ve srovnání s ZK. Výsledky CPT tak naznačují větší sklon pacientů se SCHZ ke ztrátě pozornosti (jak naznačuje

⁸ Omission (Vynechání): Tento typ chyby nastává, když testovaná osoba nereaguje na cílový podnět, i když by měla. Jinými slovy, je to chyba vzniklá vynecháním reakce, ve chvíli, kdy měla být přítomná. Vynechání může naznačovat problémy s udržením pozornosti nebo pomalejšími reakcemi.

⁹ Perseverace: Chyba perseverace nastává, když osoba reaguje, i když by reagovat neměla. V praxi to může vypadat tak, že osoba stiskne tlačítko, i když se již objevil nový, ne-cílový podnět. Perseverace může naznačovat problémy s impulzivitou nebo s inhibicí chování.

vyšší omission skóre) a k častějšímu použití reakcí na nevědomé úrovni (jak dokládá vyšší skóre perseverace). Kombinace těchto výsledků poukazuje na zhoršenou schopnost SCHZ populace zaměřit a udržet pozornost na zrakových podnětech (Sklar et al. 2020). To ve výsledku pravděpodobně přispívá i k pomalejší orientaci ve vizuální scéně, které bylo pozorované u SCHZ pacientů, způsobené pomalejší akvizicí bottom-up signálu. U zdravé populace je po prvotní rychlé vizuální observaci scény nahrazena bottom-up percepcí, vyššími top-down kognitivními procesy (De Lange et al. 2018; Panichello, Cheung and Bar 2013; Theeuwes 2010; Trapp and Bar 2015). Z našich výsledků ale vyplývá, že tento nástup top down kognice je u SCHZ populace opožděn.

Opožděný nástup top-down kognitivních procesů lze pravděpodobně přičíst poruchám ve zpracování LSF. Zpracování LSF je zásadní pro rychlou orientaci ve scéně a vytváří základ pro top-down predikce a následnou distribuci naší pozornosti v rámci vizuální scény (Piccolino, Neyton and Gerschenfeld 1984). Absence statisticky významných meziskupinových rozdílů u top-down modelu v druhé periodě naznačuje, že pomalejší iniciace top-down kognice může souviset s abnormalitami ve zpracování LSF, které byly opakovaně zaznamenány u SCHZ populace (Calderone et al. 2013; Laprevote et al. 2013; Shoshina et al. 2015; Zemon et al. 2021). Starší studie se zaměřovaly především na sníženou schopnost SCHZ populace zpracovávat LSF, která byla připisována dysfunkci magnocelulárních drah. Nedávná zjištění však naznačují, že LSF nemusí být zpracovávány pouze magnocelulárními drahami, ale jsou pravděpodobně zpracovávány i paralelně v koniocelulárních drahách (Masri et al. 2020; Solomon 2021). Díky tomu se těžiště současných výzkumů, které se věnují zpracování vizuálního signálu u schizofrenie, přesunula od magnocelulárních drah k sítnici (Gracitelli et al. 2015; Jurišić et al. 2020; Lee et al. 2013). Jedním z důvodů pomalejšího zpracování bottom-up signálů u SCHZ populace jsou zánětlivé procesy sítnicové mikrovaskulatury. Ty jsou spojeny s běžně uváděnou atrofií nervových vláken sítnice (Hanson and Gottesman 2005; Silverstein et al. 2021). Výsledkem tohoto procesu je snížený poměr signálu k šumu (de Lecea, Carter and Adamantidis 2012), vedoucí ke zvýšené míře nejasnosti týkající se povahy vizuálního vjemu / signálu, což v konečném důsledku vede k celkovému narušení rozhodovacích procesů (Shoshina et al. 2020). Zánětlivé procesy a s nimi spojená atrofie retiny by však nevysvětlovaly proč se u pacientů v raném stadiu onemocnění a neléčených pacientů s první epizodou často vyskytuje hypersenzitivita k LSF (Born and Bencomo 2020; Silverstein 2016). Atrofie sítnice může vysvětlit pouze pozdější stadia onemocnění, kdy hypersenzitivita nakonec přechází v hyposenzitivitu, která se rozšiřuje i na další prostorové frekvence (Born and Bencomo 2020; Silverstein 2016; Skottun and Skoyles 2007). Alternativním vysvětlením, které by zahrnovalo i přecitlivělost na LSF, by byla nestabilita hladin dopaminu na retině (Adámek, Langová and Horáček 2022). Dopamin totiž ovlivňuje velikost receptivních polí, a tím moduluje jejich citlivost na jednotlivé prostorové frekvence vnímaného obrazu (Scheir et al. 2019). Zvýšená hladina dopaminu zmenšuje velikost receptivních polí, což vede ke zvýšené citlivosti na vysoké prostorové frekvence a naopak (Kwoon Y. Wong and David M. Berson

2011; Zhang, Jacoby and Wu 2011a). Nestabilita receptivních polí proto může významně přispívat ke vzniku aberantní salience, která je tak typická pro schizofrenii (Adámek, Langová and Horáček 2022).

V naší studii jsme u skupiny SCHZ pacientů naměřili ve srovnání se skupinou ZK méně delších fixací, což potvrzuje dosavadní zjištění ze starších studií (Bestelmeyer et al. 2006; Loughland, Williams and Harris 2004; Takahashi et al. 2008). Předchozí výzkumy naznačovaly možnou souvislost mezi sníženým počtem a prodloužením jednotlivých fixací v návaznosti na závažnost negativních a pozitivních SCHZ symptomů, avšak souvislost těchto dvou jevů je prozatím předmětem diskuse (Beedie et al. 2011). Na rozdíl od těchto studií však naše výsledky neprokázaly žádnou statisticky významnou souvislost mezi závažností SCHZ příznaků (ať už negativních nebo pozitivních) a okulomotorickým chováním. Absence korelací se vztahovala jak na výsledky PNASS, tak i na účinek chlorpromazinového ekvivalentu aktuální medikace. V rámci naší studie jsme také nepozorovali žádný významný vztah mezi délkou a počtem fixací a výkonem v CPT testu u SCHZ populace. Tato zjištění naznačují, že celková schopnost pacientů se SCHZ udržet pozornost nemá významný vliv na výsledky predikčních modelů. Nabízí se tedy možnost, že specifické rozdíly v odhadu salienčních modelů by mohly být považovány za trait markery samotné SCHZ.

Časová analýza délek fixací odhalila, že rozdíl mezi experimentálními skupinami se v průběhu času snižuje. Zpočátku vykazovala SCHZ skupina delší fixace, což pravděpodobně svědčí o prodloužené době potřebné pro orientaci ve vizuální scéně a zpracování LSF signálu. Doba trvání fixace se však postupně snižovala, což pravděpodobně souvisí se zapojením top-down kognitivních procesů. Naše výsledky odpovídají již dříve zdokumentovanému zkrácení délky a počtu fixací u SCHZ populace v případě, kdy je jim zadán top-down kognitivních úkolů, například aktivní vyhledávání objektů v rámci scény (Dowiasch et al. 2016). Tento „neznámý kompenzační mechanismus“, jak jej nazvali autoři původní studie, by mohl souviset se změněnou citlivostí receptivních polí retiny v důsledku fluktuací sítnicového dopaminu či variací v morfologii sítnice, které také ovlivňují distribuci a velikost jejích receptivních polí. Přesná odpověď na tuto otázku by však vyžadovala důkladnější výzkum.

V této studii jsme zkoumali možnosti využití salienčních modelů ve výzkumu schizofrenie, což je doposud velice málo probádaná oblast (Polec et al. 2017; Yoshida et al. 2022). Naše zjištění naznačují, že prediktivní modely vizuální salience jsou účinným nástrojem pro identifikaci chyb ve zpracování vizuálních informací a rozvoje aberantní salience u pacientů se SCHZ. Důraz by měl být kladen na inkongruentní podněty, fyzikálně salientní stimuly a stimuly zobrazující sociální interakce. Tyto typy podnětů totiž pracují s aktuálním omezením salienčních modelů, a zároveň odrážejí specifické abnormality vizuální percepce SCHZ populace. Naše studie také ukazuje, že dříve dokumentovaný bottom-up bias u SCHZ pacientů (Barnes et al. 2018; Born and Bencomo 2020; Dima et al. 2010; Dima et al. 2009; Laprevote et al. 2013; Silverstein 2016) se v průběhu času proměňuje. Tato nestabilita je pravděpodobně způsobena poruchami akvizice

vizuálního signálu v raných stádiích vizuální percepce. Narušení raných stádií brání fyziologickému nástupu top-down kognice. Dlouhodobé změny v rámci predikčních mechanismů pak vedou k tvorbě nestabilních vnitřních reprezentací okolního světa, a na to navázaným abnormalitám ve fungování vyšších kognitivních funkcích (Adámek, Langová and Horáček 2022). Naše studie poukazuje na komplexní interakci mezi bottom-up a top-down procesy při zpracování zrakových signálů u SCHZ pacientů, která se vyznačuje postupným zkracováním délky fixace. Pro plné pochopení této složitě dynamiky je však nezbytný další výzkum.

U představené studie existuje několik specifických limitací. Největší omezení tkví v jedné z výše uvedených otázek: do jaké míry předložené salienční modely odrážejí čistě „bottom-up“ a „top-down“ processing. Ačkoli je to stále předmětem diskuse, podíl těchto dvou složek se v použitých modelech do značné míry liší. Domníváme se, že námi prezentovaná metodika je schopná zmapovat rozdíly mezi bottom-up a top-down processingem u SCHZ a ZK. „Top-down“ EML-Net model, navíc představuje jistou výzvu v rámci interpretací. Vzhledem k tomu, že část modelu byla trénována na okulomotorických datech lidí bez jakýchkoli neurologických onemocnění, není zcela jasné, zda model lépe predikuje fixaci zdravých kontrol, a to kvůli rozdílu ve způsobu zpracování top-down informací, nebo pouze odráží rozdílnou preferenci ke specifickým detailům, která může mezi těmito skupinami existovat. Tato nejasnost vyvolává otázky ohledně schopnosti modelu přesně zachytit nuance v top-down processingu u populace s neurologickými onemocněními, jako je například SCHZ. Další omezení se týká antipsychotické léčby SCHZ participantů. Vztah mezi antipsychotickou medikací a okulomotorickými pohyby je kontroverzním tématem a byl již dříve zpochybňován (Beedie et al. 2012; Hori et al. 2002; Morita et al. 2019). Naše výsledky tyto pochybnosti také podporují.

2.4 DISKUZE K EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI

Studie se zaměřily na zkoumání vizuální percepce a alokace pozornosti u SCHZ pacientů a ZK a to pomocí manipulace s vizuální salienčí scény a zapojením prediktivních modelů vizuální salience. Hlavní zjištění obou studií lze shrnout do několika klíčových bodů:

1. Vliv emočních a fyzických stimulů na pozornost: *Zjistili jsme, že zvýšení fyzikální salience afektivních prvků obrazu může ovlivnit okulomotorické chování SCHZ pacientů. Existuje zde tudíž potenciál pro využití takovýchto vizuálních stimulů při terapii. Například, trénink zaměřený na rozpoznávání a zpracování emočních podnětů by mohl být efektivnější, pokud by využíval vizuálně salientní prvky umístěné v periferním zorném poli. To by mohlo vést k lepšímu zapojení pacientů a potenciálně k redukci některých negativních symptomů schizofrenie.*

2. Role periferního vidění a LSF: Naše studie potvrzují důležitost periferního vidění a jeho vztah ke zpracování nízkých prostorových frekvencí (LSF) při zpracování vizuálních informací. Zjištění jsou v souladu s předchozími výzkumy, které ukazují, že periferní vidění hraje klíčovou roli v rychlé orientaci a alokaci pozornosti ve vizuální scéně (Miller et al., 1980; Goodale & Milner, 1992). Z toho vyplývá, že terapeutické intervence by měly zahrnovat cvičení zaměřená na zlepšení schopnosti zpracovávat LSF, což by mohlo zlepšit celkovou vizuální percepci a kognitivní funkce u SCHZ pacientů.

3. Adaptační mechanismy a dlouhodobé změny: Naše výsledky naznačují, že existují adaptační mechanismy, které umožňují SCHZ pacientům postupně vyrovnat deficit ve zpracování vizuálních signálů, což vede k redukci rozdílů mezi SCHZ a ZK v pozdějších fázích vizuálního zpracování. Budoucí výzkum by se měl zaměřit na identifikaci specifických adaptačních mechanismů (Dowiasch et al., 2016; Sklar et al., 2020).

4. Dopamin a vizuální percepcce: Významnou roli v modulaci vizuální percepcce u SCHZ pacientů může hrát dopamin. Dopamin ovlivňuje velikost receptivních polí v retině, což moduluje citlivost k jednotlivým prostorovým frekvencím (Scheir et al., 2019). Fluktuační hladiny dopaminu by mohly vysvětlit jak hypersenzitivitu, tak hyposenzitivitu na LSF v různých stádiích onemocnění (Adamek, Langova, & Horaček, 2022). To naznačuje, že léčba zaměřená na stabilizaci hladin retinálního dopaminu by mohla mít pozitivní vliv na vizuální percepci u SCHZ pacientů.

5. Interakce mezi bottom-up a top-down procesy: Komplexní interakce mezi bottom-up a top-down procesy při zpracování vizuálních signálů naznačuje, že jakékoliv terapeutické přístupy by měly brát v úvahu obě tyto složky. Specifické tréninkové programy zaměřené na zlepšení top-down kognitivních procesů, jako je rozpoznávání a interpretace vizuálních scén, by mohly vést k lepší integraci bottom-up signálů a celkovému zlepšení vizuální percepcce (Calderone et al., 2013; Laprevote et al., 2013; Shoshina et al., 2015; Zemon et al., 2021).

6. Význam sociálních a inkongruentních stimulů: Naše studie ukázaly, že SCHZ pacienti mají zhoršenou schopnost zpracovávat sociální a inkongruentní stimuly, což je v souladu s předchozími výzkumy (Asgharpour et al., 2015; Li et al., 2020; Matsumoto et al., 2015). Budoucí výzkum by měl zkoumat možnosti využití specifických tréninkových programů, které by mohly zlepšit schopnost SCHZ pacientů zpracovávat tyto typy stimulů, což by mohlo mít pozitivní vliv na jejich sociální a kognitivní fungování.

Studie tak poskytují další vhled do komplexní problematiky vizuální percepcce u pacientů se schizofrenií a naznačují směr pro budoucí výzkum a terapeutické intervence.

3 ZÁVĚR

V rámci přípravy své disertační práce a výzkumů, které jí byly předlohou, byla nastíněna nová „vizuopercepční“ teorie rozvoje schizofrenie. Ta předpokládá, že vznik aberantního a v čase nestabilního signálu na úrovni vizuální periferie (retiny) slouží jakožto klíčový prvek v rozvoji samotného onemocnění. Pro potvrzení nebo vyvrácení vizuopercepční teorie je ovšem potřeba pokračovat v navazujícím výzkumu. Závěr této práce si klade za cíl nastínit, jakými směry by bylo dobré budoucí výzkum směřovat. Navazující výzkum by se ve své podstatě dal rozdělit do tří výzkumných větví. Jsou to animální modely, výzkum na lidských subjektech a pokračování v in siliko modelech. Animální modely již historicky potvrdily vliv retinálního dopaminu na velikost a citlivost retinálních receptivních polí na prostorové frekvence vizuálního spektra (Doyle et al. 2002; Jackson et al. 2012; Reitsamer et al. 2006; Zhang, Jacoby and Wu 2011a). Prozatím ovšem chybí jakékoli důkazy, které by spojovaly narušení primárního sensorického vstupu¹⁰ s rozvojem schizofrenie. Z tohoto důvodu připravujeme výzkum na hlodavcích, kde budeme u geneticky modifikovaných knockout potkanů manipulovat s hladinami dopaminu na olfaktorickém bulbu. Dopamin v něm hraje velice podobnou úlohu jako v retině, je schopný modulovat citlivost k jednotlivým pachům (Capsoni et al. 2021; Korshunov et al. 2020), které potkanům slouží jako primární sensorický orgán k orientaci v jejich okolním prostoru a sociální komunikaci. Domníváme se, že pokud bude fungování olfaktorického bulbu narušeno v časných stádiích vývoje sledovaných jedinců, budeme v rámci jejich dospívání pozorovat příznaky podobné schizofrenii. Tento animální model by tak mohl potvrdit některé z klíčových předpokladů pro vizuopercepční teorii schizofrenie.

Dalším, v tuto chvíli již připravovaným cílem je zmapovat hladiny retinálního dopaminu u zdravé populace, populace se zvýšeným rizikem onemocnění schizofrenií a pacientů v různých stádiích onemocnění. Je důležité stanovit fyziologické hladiny

¹⁰ U lidí se dá pokládat za primární sensorický vstup do systému zrak.

retinálního dopaminu, a to včetně vlivů cirkadiálních rytmů a roční období. Bez této znalosti nejsme schopní určit, zda je u SCHZ populace opravdu narušena hladina retinálního dopaminu či nikoli. První velkou výzvou je vyvinutí neinvazivního přístupu k měření jeho hladin. Relativně slibné výsledky přináší studie zaměřené na použití elektroretinogramu (ERG). Jím naměřená vlna β je dle dosavadních studií na lidských subjektech schopná měřit hladiny kortikálního dopaminu skrze jeho metabolity (Lavoie, Illiano et al. 2014; Nasser et al. 2013; Roy et al. 2003). Prozatím ovšem není jasné, zda je možné z vlny β odvodit také hladiny dopaminu v retině. Odpověď na tuto otázku by měl přinést výzkum, kde bude zkoumán vztah výsledků ERG s metabolity dopaminu¹¹ ze sklivcové tekutiny (Pérez-Fernández et al. 2017). Sklivcová tekutina bude odebrána pacientům podstupujícím rutinní vitrektomický zákrok. Před ním dojde k naměření hodnot fotopického ERG a jeho výsledky budou porovnány s naměřenými hladinami metabolitů dopaminu. Tato studie by měla ukázat, zda je možné použít ERG k měření aktuálních hladin retinálního dopaminu. Pokud ano, začneme s neinvazivním výzkumem, který si bude klást za cíl zmapovat hladiny fyziologického dopaminu u ZK.

Poslední větví budoucího výzkumu je pokračování stávajících experimentů se salienčními modely, které by byly schopné včasné detekce osob v rizikové populaci. Dále máme v plánu vytvořit novou databázi groundtruth map, které by vznikly na základě 3D videí prezentovaných ve virtuální realitě. 3D videa by měla být oproti fotografiím schopná lépe zachycovat naši každodenní zkušenost. Databáze by sloužila jako nový zdroj pro trénink pokročilých salienčních modelů, schopných ještě lépe diskriminovat zapojení bottom-up a top-down processingu.

¹¹ 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) a kyseliny homovanilínové.

4 SOUHRN

Hlavním cílem práce bylo zmapovat poruchy v bottom-up a top-down procesech při vizuální percepci, a zjistit, jak se podílejí na vzniku aberantní vizuální salience, která je u SCHZ typicky přítomná.

První část práce je přehledem současných poznatků o změnách zrakové percepce u pacientů se schizofrenií. Podrobně popisuje, jak k problémům se zrakovým vnímáním přispívají poruchy dopaminergní transmise na úrovni sítnice, a jak se postupně propisují až na úroveň vybraných kortikálních struktur. Na základě předchozích výzkumů je poukázáno na důležitost jednotlivých prostorových frekvencí vizuálního prostoru a na utváření vnitřních modelů světa. Vzhledem k zásadní úloze dopaminu v tomto procesu je nastíněn možný vztah mezi rozvojem schizofrenie u rizikové populace a vznikem aberantních predikčních modelů okolního světa.

Ve druhé části jsou představeny dvě experimentální studie. První z nich zkoumala vliv manipulace s fyzikálními a afektivními prvky scény na okulomotorické chování. Bylo zjištěno, že na základě vizuálního cueningu bylo možné ovlivňovat okulomotorické pohyby skenovacích drah jednotlivých participantů a částečně i hodnocení předkládaných stimulů. Práce ukázala, jaký vliv může mít manipulace s fyzikálně salientními prvky na zpracování vizuálních informací vyššími top-down kognitivními procesy. Druhá experimentální studie potvrdila narušení bottom-up a top-down procesů u pacientů se schizofrenií, ale i to, jak se tyto procesy zapojují do zpracování vizuálního signálu. K popisu obou procesů bylo použito inovativní paradigma využívající matematické predikční modely vizuální salience. Modely pomohly objasnit, jak se oba typy zpracování informace podílejí na vizuální kognici, a zejména to, jak se liší jejich zapojení u zdravé populace a u pacientů se schizofrenií.

5 SUMMARY

The doctoral thesis was devoted to the investigation of the interactions between visual perception and cognitive processes and their physiological and pathophysiological basis in patients with schizophrenia. The main aim was to map disturbances in bottom-up and top-down processes and investigate how they contribute to the aberrant visual saliency typically present in SCHZ.

The first part of the text provides an overview of the current knowledge of visual perceptual changes in patients with schizophrenia. It details how disturbances in dopaminergic transmission at the retinal level contribute to these visual perception problems and how they are progressively transcribed down to the level of selected cortical structures. Based on previous research, the importance of individual spatial frequencies of visual space and the formation of internal models of the world are highlighted. Given the crucial role of dopamine in this process, a possible relationship between the development of schizophrenia in a population at risk and the emergence of aberrant predictive models of the external world is outlined at the end of the theoretical introduction..

In the second part, two experimental studies are presented. The first study was based on manipulating a scene's physical and affective elements. It was found that, based on visual cueing, it was possible to influence the oculomotor movements of each participant's scan paths and, in part, their behavioral evaluation of the presented stimuli. The work showed the effect that manipulating bottom-up elements can have on visual information processing by higher top-down cognitive processes. A second experimental study has already attempted to map how bottom-up and top-down processes are impaired in patients with schizophrenia, but also how these processes are involved in visual signal processing. An innovative paradigm using mathematical prediction models of visual saliency described both processes. The models helped to describe how the two information processing pathways are involved in visual cognition, but in particular, how their relationship differs between healthy populations and patients with schizophrenia.

6 LITERATURA

1. ACUNZO, D. J. AND J. M. HENDERSON No emotional “pop-out” effect in natural scene viewing. *Emotion*, 2011, 11(5), 1134.
2. ADÁMEK, P., V. LANGOVÁ AND J. HORÁČEK Early-stage visual perception impairment in schizophrenia, bottom-up and back again. *Schizophrenia*, 2022, 8(1), 1–12.
3. ADAMS, S. A. AND H. A. NASRALLAH Multiple retinal anomalies in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 2018, 195, 3–12.
4. ALEXANDER, W. H. AND J. W. BROWN Frontal cortex function as derived from hierarchical predictive coding. *Scientific Reports*, 2018, 8(1), 3843.
5. ALPERS, G. W. Eye-catching: Right hemisphere attentional bias for emotional pictures. *Laterality*, 2008, 13(2), 158–178.
6. ANTICEVIC, A., G. REPOVS, P. R. CORLETT AND D. M. BARCH Negative and nonemotional interference with visual working memory in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 2011, 70(12), 1159–1168.
7. ARCHIBALD, N. K., M. P. CLARKE, U. P. MOSIMANN AND D. J. BURN Visual symptoms in Parkinson’s disease and Parkinson’s disease dementia. *Movement disorders*, 2011, 26(13), 2387–2395.
8. ASCASO, F. J., C. LAURA, M. Á. QUINTANILLA, L. GUTIÉRREZ GALVE, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: a short report. *The European journal of psychiatry*, 2010, 24(4), 227–235.
9. ASGHARPOUR, M., M. TEHRANI-DOOST, M. AHMADI AND H. MOSHKI Visual attention to emotional face in schizophrenia: an eye tracking study. *Iranian journal of psychiatry*, 2015, 10(1), 13.
10. BALASUBRAMANIAN, R. AND L. GAN Development of retinal amacrine cells and their dendritic stratification. *Current ophthalmology reports*, 2014, 2(3), 100–106.
11. BALOGH, Z., G. BENEDEK AND S. KÉRI Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2008, 32(1), 297–300.

12. BANSAL, S., B. M. ROBINSON, C. J. LEONARD, B. HAHN, et al. Failures in top-down control in schizophrenia revealed by patterns of saccadic eye movements. *Journal of abnormal psychology*, 2019, 128(5), 415.
13. BAR, M. A Cortical Mechanism for Triggering Top-Down Facilitation in Visual Object Recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2003, 15(4), 600–609.
14. BAR, M., K. S. KASSAM, A. S. GHUMAN, J. BOSHYAN, et al. Top-down facilitation of visual recognition. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2006, 103(2), 449–454.
15. BARNES, C., L. RÖSLER, M. SCHAUM, D. MACHT, et al. F78. Overcoming a bottom-up attentional bias by providing top-down information during working memory encoding in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44(Suppl 1), S250.
16. BARNETT, N. L. AND D. V. POW Antisense knockdown of GLAST, a glial glutamate transporter, compromises retinal function. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2000, 41(2), 585–591.
17. BARNHURST, K. G. *Layout as Political Expression: Visual Literacy and the Peruvian Press* 1993.
18. BARTHELSON, M. *Reading behaviour in online news reading*. Masters diss., Lund University, 2002.
19. BATES, D., M. MÄCHLER, B. BOLKER AND S. WALKER Fitting linear mixed-effects models using lme4. arXiv preprint arXiv:1406.5823, 2014.
20. BECKER, M. W. AND B. DETWEILER-BEDELL Short article: Early detection and avoidance of threatening faces during passive viewing. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 2009, 62(7), 1257–1264.
21. BEEDIE, S. A., P. J. BENSON, I. GIEGLING, D. RUJESCU, et al. Smooth pursuit and visual scanpaths: independence of two candidate oculomotor risk markers for schizophrenia. *The world journal of biological psychiatry*, 2012, 13(3), 200–210.
22. BEEDIE, S. A., D. M. S. CLAIR AND P. J. BENSON Atypical scanpaths in schizophrenia: evidence of a trait-or state-dependent phenomenon? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2011, 36(3), 150–164.
23. BENES, F. M. Amygdalocortical circuitry in schizophrenia: from circuits to molecules. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1), 239–257.
24. BENNETT, C., S. D. GALE, M. E. GARRETT, M. L. NEWTON, et al. Higher-order thalamic circuits channel parallel streams of visual information in mice. *Neuron*, 2019, 102(2), 477–492. e475.
25. BENSON, P. J., S. A. BEEDIE, E. SHEPHARD, I. GIEGLING, et al. Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy. *Biological psychiatry*, 2012, 72(9), 716–724.
26. BESTELMEYER, P. E. G., B. W. TATLER, L. H. PHILLIPS, G. FRASER, et al. Global visual scanning abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*, Oct 2006, 87(1–3), 212–222.

27. BIEDERMANN, B., E. FRÖHLICH, J. GROSCHE, H.-J. WAGNER, et al. Mammalian Müller (glial) cells express functional D2 dopamine receptors. *Neuroreport*, 1995, 6(4), 609–612.
28. BIVAND, R., N. LEWIN-KOH, E. PEBESMA, E. ARCHER, et al. Package ‘maptools’. In., 2022.
29. BLANCHETTE, I. AND A. RICHARDS The influence of affect on higher level cognition: A review of research on interpretation, judgement, decision making and reasoning. *Cognition & Emotion*, 2010, 24(4), 561–595.
30. BLOOMFIELD, S. A. AND R. F. DACHEUX Rod vision: pathways and processing in the mammalian retina. *Progress in retinal and eye research*, 2001, 20(3), 351–384.
31. BOGLER, C., S. BODE AND J.-D. HAYNES Decoding successive computational stages of saliency processing. *Current Biology*, 2011, 21(19), 1667–1671.
32. BORJI, A. Boosting bottom-up and top-down visual features for saliency estimation. In *2012 IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. IEEE, 2012, p. 438–445.
33. BORJI, A. AND L. ITTI A large scale fixation dataset for boosting saliency research. arXiv preprint arXiv:1505.03581, 2015.
34. BORN, R. T. AND G. M. BENCOMO Illusions, delusions, and your backwards bayesian brain: A biased visual perspective. *Brain, Behavior and Evolution*, 2020, 95(5), 272–285.
35. BRANDIES, R. AND S. YEHUDA The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2008, 32(4), 611–656.
36. BRINGMANN, A., A. GROSCHE, T. PANNICKE AND A. REICHENBACH GABA and glutamate uptake and metabolism in retinal glial (Müller) cells. *Frontiers in endocrinology*, 2013, 4, 48.
37. BULENS, C., J. MEERWALDT, G. VAN DER WILDT AND C. KEEMINK Visual contrast sensitivity in drug-induced Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1989, 52(3), 341–345.
38. BUTLER, P. D., I. Y. ABELES, S. M. SILVERSTEIN, E. C. DIAS, et al. An event-related potential examination of contour integration deficits in schizophrenia. *Frontiers in psychology*, 2013, 4, 132.
39. BUTLER, P. D., A. MARTINEZ, J. J. FOXE, D. KIM, et al. Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain*, 2007, 130(2), 417–430.
40. BUTLER, P. D., I. SCHECHTER, V. ZEMON, S. G. SCHWARTZ, et al. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *American journal of Psychiatry*, 2001, 158(7), 1126–1133.
41. BUTLER, P. D., S. M. SILVERSTEIN AND S. C. DAKIN Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 2008, 64(1), 40–47.
42. BUTLER, P. D., V. ZEMON, I. SCHECHTER, A. M. SAPERSTEIN, et al. Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 2005, 62(5), 495–504.

43. BYLINSKII, Z., T. JUDD, A. BORJI, L. ITTI, et al. Mit saliency benchmark 2015.
44. BYLINSKII, Z., T. JUDD, A. OLIVA, A. TORRALBA, et al. What do different evaluation metrics tell us about saliency models? *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 2018, 41(3), 740–757.
45. CALDERONE, D. J., M. J. HOPTMAN, A. MARTÍNEZ, S. NAIR-COLLINS, et al. Contributions of low and high spatial frequency processing to impaired object recognition circuitry in schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 2013, 23(8), 1849–1858.
46. CALVO, M. G. AND P. AVERO Affective priming of emotional pictures in parafoveal vision: Left visual field advantage. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 2008, 8, 41–53.
47. CALVO, M. G. AND M. W. EYSENCK Affective significance enhances covert attention: Roles of anxiety and word familiarity. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 2008, 61(11), 1669–1686.
48. CALVO, M. G. AND L. NUMMENMAA Processing of unattended emotional visual scenes. *Journal of Experimental Psychology: General*, 2007, 136(3), 347.
49. CALVO, M. G., S. RODRÍGUEZ-CHINEA AND A. FERNÁNDEZ-MARTÍN Lateralized discrimination of emotional scenes in peripheral vision. *Experimental Brain Research*, 2015, 233, 997–1006.
50. CAO, D., B. B. LEE AND H. SUN Combination of rod and cone inputs in parasol ganglion cells of the magnocellular pathway. *Journal of vision*, 2010, 10(11), 4–4.
51. CAO, D., A. J. ZELE, J. POKORNY, D. Y. LEE, et al. Functional loss in the magnocellular and parvocellular pathways in patients with optic neuritis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2011, 52(12), 8900–8907.
52. CAPSONI, S., A. FOGLI ISEPPE, F. CASCIANO AND A. PIGNATELLI Unraveling the role of dopaminergic and calretinin interneurons in the olfactory bulb. *Frontiers in neural circuits*, 2021, 15, 718221.
53. CARRASCO, M. Visual attention: The past 25 years. *Vision research*, 2011, 51(13), 1484–1525.
54. CARROLL, N. C. AND A. W. YOUNG Priming of emotion recognition. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 2005, 58(7), 1173–1197.
55. CASAGRANDE, V. AND J. ICHIDA Processing in the lateral geniculate nucleus (LGN). *Adler's Physiology of the Eye*, 2011, 574–585.
56. CASAGRANDE, V. A., D. W. ROYAL AND G. SÁRY Extraretinal inputs and feedback mechanisms to the lateral geniculate nucleus (LGN). *The primate visual system: A comparative approach*, 2005, 191–211.
57. CASAGRANDE, V. A. AND X. XU 31 Parallel Visual Pathways: A Comparative Perspective 2004.
58. CLARK, C. M., F. GOSSELIN AND V. M. GOGHARI Aberrant patterns of visual facial information usage in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 2013, 122(2), 513.
59. CLARK, J. The Ishihara test for color blindness. *American Journal of Physiological Optics*, 1924.

60. CLARK, M., F. WATERS, T. VATSKALIS AND A. JABLENSKY On the interconnectedness and prognostic value of visual and auditory hallucinations in first-episode psychosis. *European Psychiatry*, 2017, 41(1), 122–128.
61. CLEVELAND, W. S. AND R. MCGILL Graphical perception: Theory, experimentation, and application to the development of graphical methods. *Journal of the American statistical association*, 1984, 79(387), 531–554.
62. CONNERS, K. C. AND M. STAFF *Conners' Continuous Performance Test II. CPT II*. Edition ed.: Multi-Health Systems North Tonawanda, NY, 2004.
63. COPENHAGEN, D. R. AND C. E. JAHR Release of endogenous excitatory amino acids from turtle photoreceptors. *Nature*, 1989, 341(6242), 536–539.
64. CORLETT, P. R., G. D. HONEY AND P. C. FLETCHER Prediction error, ketamine and psychosis: An updated model. *J Psychopharmacol*, Nov 2016, 30(11), 1145–1155.
65. CROVITZ, H. F. AND K. ZENER A group-test for assessing hand-and eye-dominance. *The American journal of psychology*, 1962, 75(2), 271–276.
66. CUTTING, J. AND F. DUNNE The nature of the abnormal perceptual experiences at the onset of schizophrenia. *Psychopathology*, 1986, 19(6), 347–352.
67. DACEY, D. The mosaic of midget ganglion cells in the human retina. *The Journal of Neuroscience*, 1993, 13(12), 5334–5355.
68. DAENEN, E. W., G. WOLTERINK, J. A. VAN DER HEYDEN, C. G. KRUSE, et al. Neonatal lesions in the amygdala or ventral hippocampus disrupt prepulse inhibition of the acoustic startle response; implications for an animal model of neurodevelopmental disorders like schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 2003, 13(3), 187–197.
69. DAHDOUH, O., T. SOLH, C. LAHOUD, C. HADDAD, et al. Association between cognition and color discrimination among Lebanese patients with schizophrenia. *BMC psychiatry*, 2022, 22(1), 606.
70. DAMILOU, A., S. APOSTOLAKIS, E. THRAPSANIOTI, C. THELERITIS, et al. Shared and distinct oculomotor function deficits in schizophrenia and obsessive compulsive disorder. *Psychophysiology*, 2016, 53(6), 796–805.
71. DAW, N. W., W. J. BRUNKEN AND R. J. JENSEN. The function of monoamines in the rabbit retina. In *Neurobiology of the Inner Retina*. Springer, 1989, p. 363–374.
72. DE GRAEF, P., D. CHRISTIAENS AND G. D'YDEWALLE Perceptual effects of scene context on object identification. *Psychological research*, 1990, 52(4), 317–329.
73. DE JONG, F. J., M. W. VERNOOIJ, M. K. IKRAM, M. A. IKRAM, et al. Arteriolar oxygen saturation, cerebral blood flow, and retinal vessel diameters: the Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 2008, 115(5), 887–892.
74. DE LANGE, F. P., M. HEILBRON AND P. KOK How do expectations shape perception? *Trends in cognitive sciences*, 2018, 22(9), 764–779.
75. DE LECEA, L., M. E. CARTER AND A. ADAMANTIDIS Shining light on wakefulness and arousal. *Biological psychiatry*, 2012, 71(12), 1046–1052.
76. DEMB, J. B. AND J. H. SINGER Intrinsic properties and functional circuitry of the AII amacrine cell. *Visual Neuroscience*, 2012, 29(1), 51.

77. DEMMIN, D. L., Q. DAVIS, M. ROCHÉ AND S. M. SILVERSTEIN Electroretinographic anomalies in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 2018, 127(4), 417.
78. DEMMIN, D. L., J. MOTE, D. M. BEAUDETTE, J. L. THOMPSON, et al. Retinal functioning and reward processing in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 2020, 219, 25–33.
79. DIJKSTRA, N., P. ZEIDMAN, S. ONDOBAKA, M. A. VAN GERVEN, et al. Distinct top-down and bottom-up brain connectivity during visual perception and imagery. *Scientific Reports*, 2017, 7(1), 5677.
80. DIMA, D., D. E. DIETRICH, W. DILLO AND H. M. EMRICH Impaired top-down processes in schizophrenia: a DCM study of ERPs. *Neuroimage*, Sep 2010, 52(3), 824–832.
81. DIMA, D., J. P. ROISER, D. E. DIETRICH, C. BONNEMANN, et al. Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 2009, 46(4), 1180–1186.
82. DOMENICI, L., C. TRIMARCHI, M. PICCOLINO, A. FIORENTINI, et al. Dopaminergic drugs improve human visual contrast sensitivity. *Hum Neurobiol*, 1985, 4(3), 195–197.
83. DONDÉ, C., M. AVISSAR, M. M. WEBER AND D. C. JAVITT A century of sensory processing dysfunction in schizophrenia. *European Psychiatry*, 2019, 59, 77–79.
84. DONIGER, G. M., J. J. FOXE, M. M. MURRAY, B. A. HIGGINS, et al. Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 2002, 59(11), 1011–1020.
85. DONIGER, G. M., G. SILIPO, E. F. RABINOWICZ, J. G. SNODGRASS, et al. Impaired sensory processing as a basis for object-recognition deficits in schizophrenia. *American journal of Psychiatry*, 2001, 158(11), 1818–1826.
86. DOWIASCH, S., B. BACKASCH, W. EINHÄUSER, D. LEUBE, et al. Eye movements of patients with schizophrenia in a natural environment. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 2016, 266(1), 43–54.
87. DOWLING, J. E. *The retina: an approachable part of the brain*. Edition ed.: Harvard University Press, 1987. ISBN 0674766806.
88. DOYLE, S. E., M. S. GRACE, W. MCIVOR AND M. MENAKER Circadian rhythms of dopamine in mouse retina: the role of melatonin. *Visual Neuroscience*, 2002, 19(5), 593–601.
89. EDELL, J. A. AND M. C. BURKE The power of feelings in understanding advertising effects. *Journal of Consumer research*, 1987, 14(3), 421–433.
90. ENROTH-CUGELL, C. AND J. G. ROBSON Functional characteristics and diversity of cat retinal ganglion cells. Basic characteristics and quantitative description. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Mar 1984, 25(3), 250–267.
91. FALLON, S. J., N. ZOKAEI AND M. HUSAIN Causes and consequences of limitations in visual working memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2016, 1369(1), 40.
92. FFYTCHÉ, D. H. Visual hallucinations in eye disease. *Current opinion in neurology*, 2009, 22(1), 28–35.

93. FORBES, N. F., L. A. CARRICK, A. M. MCINTOSH AND S. M. LAWRIE Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*, Jun 2009, 39(6), 889–905.
94. FRAZAO, R., D. G. MCMAHON, W. SCHUNACK, P. DATTA, et al. Histamine elevates free intracellular calcium in mouse retinal dopaminergic cells via H1-receptors. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2011, 52(6), 3083–3088.
95. GAO, W.-J., S.-S. YANG, N. R. MACK AND L. A. CHAMBERLIN Aberrant maturation and connectivity of prefrontal cortex in schizophrenia—contribution of NMDA receptor development and hypofunction. *Molecular psychiatry*, 2022, 27(1), 731–743.
96. GARCÍA-CABEZAS, M. Á., P. MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, M. Á. SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, M. GARZÓN, et al. Dopamine innervation in the thalamus: monkey versus rat. *Cerebral Cortex*, 2009, 19(2), 424–434.
97. GARCIA, M. R. *Eyes on the News*. Edition ed.: Poynter Institute, 1991. ISBN 0935742190.
98. GAZZALEY, A., J. RISSMAN, J. COONEY, A. RUTMAN, et al. Functional interactions between prefrontal and visual association cortex contribute to top-down modulation of visual processing. *Cerebral Cortex*, 2007, 17(suppl_1), i125–i135.
99. GILBERT, C. D. The constructive nature of visual processing. *Principles of neural science*, 2013, 5, 556–576.
100. GODWIN, D. W., J. W. VAUGHAN AND S. M. SHERMAN Metabotropic glutamate receptors switch visual response mode of lateral geniculate nucleus cells from burst to tonic. *Journal of neurophysiology*, 1996, 76(3), 1800–1816.
101. GOLLER, F., S. KHALID AND U. ANSORGE A double dissociation between conscious and non-conscious priming of responses and affect: evidence for a contribution of misattributions to the priming of affect. *Frontiers in psychology*, 2017, 8, 453.
102. GOODALE, M. A. AND A. D. MILNER Separate visual pathways for perception and action. *Trends in neurosciences*, 1992, 15(1), 20–25.
103. GORDON, N., N. TSUCHIYA, R. KOENIG-ROBERT AND J. HOHWY Expectation and attention increase the integration of top-down and bottom-up signals in perception through different pathways. *PLoS biology*, 2019, 17(4), e3000233.
104. GOTTESMAN, I. I. AND T. D. GOULD The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American journal of Psychiatry*, 2003, 160(4), 636–645.
105. GRACITELLI, C. P., R. Y. ABE, A. DINIZ-FILHO, F. B. VAZ-DE-LIMA, et al. Ophthalmology issues in schizophrenia. *Current psychiatry reports*, 2015, 17(5), 1–11.
106. GRIESMAYR, B., B. BERGER, R. STELZIG-SCHOELER, W. AICHHORN, et al. EEG theta phase coupling during executive control of visual working memory investigated in individuals with schizophrenia and in healthy controls. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 2014, 14(4), 1340–1355.
107. GRÜNDER, G. AND P. CUMMING. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Current status. In *The neurobiology of schizophrenia*. Elsevier, 2016, p. 109–124.
108. GUO, J. Y., J. D. RAGLAND AND C. S. CARTER Memory and cognition in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, May 2019, 24(5), 633–642.

109. HAHN, B., B. M. ROBINSON, S. T. KAISER, A. N. HARVEY, et al. Failure of schizophrenia patients to overcome salient distractors during working memory encoding. *Biological psychiatry*, 2010, 68(7), 603–609.
110. HALL, N. AND C. COLBY Psychophysical definition of S-cone stimuli in the macaque. *Journal of vision*, 2013, 13(2), 20–20.
111. HALL, N. AND C. COLBY S-cone visual stimuli activate superior colliculus neurons in old world monkeys: Implications for understanding blindsight. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2014, 26(6), 1234–1256.
112. HALL, N. J. AND C. L. COLBY Express saccades and superior colliculus responses are sensitive to short-wavelength cone contrast. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2016, 113(24), 6743–6748.
113. HAMKER, F. H. The reentry hypothesis: the putative interaction of the frontal eye field, ventrolateral prefrontal cortex, and areas V4, IT for attention and eye movement. *Cerebral Cortex*, 2005, 15(4), 431–447.
114. HANEDA, K., M. NOMURA, T. IIDAKA AND H. OHIRA Interaction of prime and target in the subliminal affective priming effect. *Perceptual and motor skills*, 2003, 96(2), 695–702.
115. HANSON, D. R. AND I. I. GOTTESMAN Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC medical genetics*, 2005, 6(1), 1–17.
116. HAREL, J., C. KOCH AND P. PERONA Graph-based visual saliency. *Advances in neural information processing systems*, 2006, 19.
117. HARRIS, J., J. CALVERT, J. LEENDERTZ AND O. PHILLIPSON The influence of dopamine on spatial vision. *Eye*, 1990, 4(6), 806–812.
118. HARTWICK, A. T., C. M. HAMILTON AND W. H. BALDRIDGE Glutamatergic calcium dynamics and deregulation of rat retinal ganglion cells. *The Journal of physiology*, 2008, 586(14), 3425–3446.
119. HAYES, T. R. AND J. M. HENDERSON Deep saliency models learn low-, mid-, and high-level features to predict scene attention. *Scientific Reports*, 2021, 11(1), 1–13.
120. HÉBERT, M., A.-M. GAGNÉ, M.-E. PARADIS, V. JOMPHE, et al. Retinal response to light in young nonaffected offspring at high genetic risk of neuropsychiatric brain disorders. *Biological psychiatry*, 2010, 67(3), 270–274.
121. HÉBERT, M., C. MÉRETTE, A.-M. GAGNÉ, T. PACCALET, et al. The electroretinogram may differentiate schizophrenia from bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 2020, 87(3), 263–270.
122. HEISE, N. AND U. ANSORGE The roles of scene priming and location priming in object-scene consistency effects. *Frontiers in psychology*, 2014, 5, 520.
123. HERMANS, D., J. D. HOUWER AND P. EELEN The affective priming effect: Automatic activation of evaluative information in memory. *Cognition & Emotion*, 1994, 8(6), 515–533.
124. HERZOG, M. H., M. ROINISHVILI, E. CHKONIA AND A. BRAND Schizophrenia and visual backward masking: a general deficit of target enhancement. *Front Psychol*, 2013, 4, 254.

125. HIRATA, A., J. AGUILAR AND M. A. CASTRO-ALAMANCOS Noradrenergic activation amplifies bottom-up and top-down signal-to-noise ratios in sensory thalamus. *J Neurosci*, Apr 19 2006, 26(16), 4426–4436.
126. HIRST, R. J., L. CRAGG AND H. A. ALLEN Vision dominates audition in adults but not children: A meta-analysis of the Colavita effect. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2018, 94, 286–301.
127. HOLZMAN, P. S., L. R. PROCTOR, D. L. LEVY, N. J. YASILLO, et al. Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Archives of general psychiatry*, 1974, 31(2), 143–151.
128. HORI, Y., H. FUKUZAKO, Y. SUGIMOTO AND M. TAKIGAWA Eye movements during the Rorschach test in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2002, 56(4), 409–418.
129. HOSAK, L., O. SERY, E. SADYKOV AND J. STUDNICKA Retinal abnormalities as a diagnostic or prognostic marker of schizophrenia. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 2018, 162(3).
130. HSU, C. The influence of cognitive and affective priming on banner ad attention and effect. *International Journal of Management and Applied Science*, 2015, 9, 173–178.
131. HUEMER, K.-H., C. ZAWINKA, G. GARHÖFER, E. GOLESTANI, et al. Effects of dopamine on retinal and choroidal blood flow parameters in humans. *British journal of ophthalmology*, 2007, 91(9), 1194–1198.
132. HUMPHREY, K., G. UNDERWOOD AND T. LAMBERT Saliency of the lambs: A test of the saliency map hypothesis with pictures of emotive objects. *Journal of vision*, 2012, 12(1), 22–22.
133. CHANNOUF, A. Subliminal exposure to facial expressions of emotion and evaluative judgments of advertising messages. *European Review of Applied Psychology/Revue Européenne de Psychologie Appliquée*, 2000.
134. CHEN, T., L. LIN, L. LIU, X. LUO, et al. DISC: Deep image saliency computing via progressive representation learning. *IEEE transactions on neural networks and learning systems*, 2016, 27(6), 1135–1149.
135. CHEN, Y., D. L. LEVY, S. SHEREMATA AND P. S. HOLZMAN Compromised late-stage motion processing in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 2004, 55(8), 834–841.
136. CHEN, Y., D. L. LEVY, S. SHEREMATA, K. NAKAYAMA, et al. Effects of typical, atypical, and no antipsychotic drugs on visual contrast detection in schizophrenia. *American journal of Psychiatry*, 2003, 160(10), 1795–1801.
137. CHEN, Y., K. NAKAYAMA, D. L. LEVY, S. MATTHYSSE, et al. Psychophysical isolation of a motion-processing deficit in schizophrenics and their relatives and its association with impaired smooth pursuit. *Proceedings of the national academy of sciences*, 1999, 96(8), 4724–4729.
138. CHIEFFI, S. Dysfunction of Magnocellular/dorsal Processing Stream in Schizophrenia. *Current Psychiatry Research and Reviews Formerly: Current Psychiatry Reviews*, 2019, 15(1), 26–36.

139. CHRISTENSEN, B. K., J. M. SPENCER, J. P. KING, A. B. SEKULER, et al. Noise as a mechanism of anomalous face processing among persons with Schizophrenia. *Frontiers in psychology*, 2013, 4, 401.
140. CHUN, C. A., P. BRUGGER AND T. R. KWAPIL Aberrant salience across levels of processing in positive and negative schizotypy. *Frontiers in psychology*, 2019, 10, 2073.
141. INAN, M., T. J. PETROS AND S. A. ANDERSON Losing your inhibition: linking cortical GABAergic interneurons to schizophrenia. *Neurobiol Dis*, May 2013, 53, 36–48.
142. ITTI, L. AND C. KOCH Computational modelling of visual attention. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001, 2(3), 194–203.
143. ITTI, L., C. KOCH AND E. NIEBUR A model of saliency-based visual attention for rapid scene analysis. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 1998, 20(11), 1254–1259.
144. JACKSON, C. R., G.-X. RUAN, F. ASEEM, J. ABEY, et al. Retinal dopamine mediates multiple dimensions of light-adapted vision. *Journal of Neuroscience*, 2012, 32(27), 9359–9368.
145. JACOBS, K. W. AND J. F. SUESS Effects of four psychological primary colors on anxiety state. *Perceptual and motor skills*, 1975, 41(1), 207–210.
146. JAHSHAN, C., M. WOLF, Y. KARBI, E. SHAMIR, et al. Probing the magnocellular and parvocellular visual pathways in facial emotion perception in schizophrenia. *Psychiatry research*, 2017, 253, 38–42.
147. JAVITT, D. C. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-d-aspartate receptors, and dopamine–glutamate interactions. *International review of neurobiology*, 2007, 78, 69–108.
148. JAVITT, D. C. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annual review of clinical psychology*, 2009, 5, 249.
149. JAVITT, D. C. AND R. FREEDMAN Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. *American journal of Psychiatry*, 2015, 172(1), 17–31.
150. JEROTIĆ, S. AND N. P. MARIĆ Structural retinal abnormalities as potential markers for psychosis spectrum disorders. *Medicinski podmladak*, 2018, 69(3), 41–47.
151. JIA, S. EML-NET-Saliency. In., 2020.
152. JIA, S. AND N. D. BRUCE Eml-net: An expandable multi-layer network for saliency prediction. *Image and vision computing*, 2020, 95, 103887.
153. JIANG, Y., C. LUO, X. LI, M. DUAN, et al. Progressive Reduction in Gray Matter in Patients with Schizophrenia Assessed with MR Imaging by Using Causal Network Analysis. *Radiology*, May 2018, 287(2), 729.
154. JUDD, T. Learning to predict where humans look IEEE international conference on computer vision. Proc. ICCV, 2009, 2009.
155. JUDD, T., F. DURAND AND A. TORRALBA A benchmark of computational models of saliency to predict human fixations 2012.

156. JURISIĆ, D., I. ČAVAR, A. SESAR, I. SESAR, et al. New insights into schizophrenia: a look at the eye and related structures. *Psychiatria Danubina*, 2020, 32(1), 60–69.
157. KALKSTEIN, S., I. HURFORD AND R. C. GUR Neurocognition in schizophrenia. *Behavioral neurobiology of schizophrenia and its treatment*, 2010, 373–390.
158. KALUS, P., T. J. MULLER, W. ZUSCHRATTER AND D. SENITZ The dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons in schizophrenic patients. *Neuroreport*, 2000, 11(16), 3621–3625.
159. KAMKAR, S., H. A. MOGHADDAM AND R. LASHGARI Early visual processing of feature saliency tasks: a review of psychophysical experiments. *Frontiers in systems neuroscience*, 2018, 12, 54.
160. KANE, M. J., M. E. MEIER, B. A. SMEEKENS, G. M. GROSS, et al. Individual differences in the executive control of attention, memory, and thought, and their associations with schizotypy. *Journal of Experimental Psychology: General*, 2016, 145(8), 1017.
161. KAPUR, S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American journal of Psychiatry*, 2003, 160(1), 13–23.
162. KAR, S. K., K. GARG AND A. TRIPATHI Olfactory hallucinations in schizophrenia: Does it carry any meaning? *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 2016, 6(3), 136.
163. KAUFFMANN, L., S. RAMANOËL AND C. PEYRIN The neural bases of spatial frequency processing during scene perception. *Frontiers in integrative neuroscience*, 2014, 8, 37.
164. KAY, S. R., L. A. OPLER AND J.-P. LINDENMAYER The positive and negative syndrome scale (PANSS): rationale and standardisation. *The British Journal of Psychiatry*, 1989, 155(S7), 59–65.
165. KEIL, A., S. MORATTI, D. SABATINELLI, M. M. BRADLEY, et al. Additive effects of emotional content and spatial selective attention on electrocortical facilitation. *Cerebral Cortex*, 2005, 15(8), 1187–1197.
166. KÉRI, S. AND G. BENEDEK Visual contrast sensitivity alterations in inferred magnocellular pathways and anomalous perceptual experiences in people at high-risk for psychosis. *Visual Neuroscience*, 2007, 24(2), 183.
167. KÉRI, S., I. KISS, O. KELEMEN, G. BENEDEK, et al. Anomalous visual experiences, negative symptoms, perceptual organization and the magnocellular pathway in schizophrenia: a shared construct? *Psychological medicine*, 2005, 35(10), 1445.
168. KIEFER, M. AND U. MARTENS Attentional sensitization of unconscious cognition: task sets modulate subsequent masked semantic priming. *Journal of Experimental Psychology: General*, 2010, 139(3), 464.
169. KIM, U. S., O. A. MAHROO, J. D. MOLLON AND P. YU-WAI-MAN Retinal Ganglion Cells—Diversity of Cell Types and Clinical Relevance. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12.

170. KING, D. J., J. HODGEKINS, P. A. CHOUINARD, V.-A. CHOUINARD, et al. A review of abnormalities in the perception of visual illusions in schizophrenia. *Psychonomic Bulletin & Review*, 2017, 24(3), 734–751.
171. KLAUER, K. C., C. ROSSNAGEL AND J. MUSCH List-context effects in evaluative priming. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 1997, 23(1), 246.
172. KLING, A., G. FIELD, D. BRAINARD AND E. CHICHILNISKY Probing computation in the primate visual system at single-cone resolution. *Annual review of neuroscience*, 2019, 42, 169–186.
173. KLOSTERKÖTTER, J., M. HELLMICH, E. M. STEINMEYER AND F. SCHULTZ-LUTTER Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of general psychiatry*, 2001, 58(2), 158–164.
174. KOGATA, T. AND T. IIDAKA A review of impaired visual processing and the daily visual world in patients with schizophrenia. *Nagoya journal of medical science*, 2018, 80(3), 317.
175. KOCH, C. AND S. ULLMAN Shifts in selective visual attention: towards the underlying neural circuitry. *Human neurobiology*, 1985, 4(4), 219–227.
176. KOIZUMI, A., T. HORI, B. MANISCALCO, M. HAYASE, et al. Atypical spatial frequency dependence of visual metacognition among schizophrenia patients. *NeuroImage: Clinical*, 2020, 27, 102296.
177. KORNMAYER, L., G. LEICHT AND C. MULERT Attentional capture by physically salient stimuli in the gamma frequency is associated with schizophrenia symptoms. *The world journal of biological psychiatry*, 2018, 19(sup2), S52-S62.
178. KORSHUNOV, K. S., L. J. BLAKEMORE AND P. Q. TROMBLEY Dopamine: a modulator of circadian rhythms in the central nervous system. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017, 11, 91.
179. KORSHUNOV, K. S., L. J. BLAKEMORE AND P. Q. TROMBLEY Illuminating and sniffing out the neuromodulatory roles of dopamine in the retina and olfactory bulb. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2020, 14, 275.
180. KRASOVSKAYA, S. AND W. J. MACINNES Saliency models: A computational cognitive neuroscience review. *Vision*, 2019, 3(4), 56.
181. KRISTJÁNSSON, A. Simultaneous priming along multiple feature dimensions in a visual search task. *Vision research*, 2006, 46(16), 2554–2570.
182. KRUEGER, J. AND A. A. DISNEY Structure and function of dual-source cholinergic modulation in early vision. *J Comp Neurol*, Feb 15 2019, 527(3), 738–750.
183. KÜMMERER, M., T. S. WALLIS AND M. BETHGE Information-theoretic model comparison unifies saliency metrics. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2015, 112(52), 16054–16059.
184. KUZNETSOVA, A., P. B. BROCKHOFF AND R. H. B. CHRISTENSEN lmerTest package: tests in linear mixed effects models. *Journal of statistical software*, 2017, 82(13).

185. KVERAGA, K., H. Y. IM, N. WARD AND R. B. ADAMS Fast saccadic and manual responses to faces presented to the koniocellular visual pathway. *Journal of vision*, 2020, 20(2), 9–9.
186. KWON, H., S. I. KRONEMER, K. L. CHRISTISON-LAGAY, A. KHALAF, et al. Early cortical signals in visual stimulus detection. *Neuroimage*, 2021, 244, 118608.
187. KWOON Y. WONG AND DAVID M. BERSON. Ganglion-Cell Photoreceptors and Non-Image-Forming Vision. In PAUL L. KAUFMAN, ALBERT ALM, LEONARD A. LEVIN, SIV F. E. NILSSON, JAMES VER HOEVE AND SAMUEL WU eds. *Adler's Physiology of the Eye*. Elsevier Health Science, 2011, p. 808.
188. LANDGRAF, S. AND M. OSTERHEIDER “To see or not to see: that is the question.” The “Protection-Against-Schizophrenia”(PaSZ) model: evidence from congenital blindness and visuo-cognitive aberrations. *Frontiers in psychology*, 2013, 4, 352.
189. LANG, P. J., M. M. BRADLEY AND B. N. CUTHBERT *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual*. Edition ed.: NIMH, Center for the Study of Emotion & Attention Gainesville, FL, 2005.
190. LANGNER, O., R. DOTSCHE, G. BIJLSTRA, D. H. WIGBOLDUS, et al. Presentation and validation of the Radboud Faces Database. *Cognition and emotion*, 2010, 24(8), 1377–1388.
191. LANSU, T. A. AND W. TROOP-GORDON Affective associations with negativity: Why popular peers attract youths' visual attention. *Journal of Experimental Child Psychology*, 2017, 162, 282–291.
192. LAPREVOTE, V., A. OLIVA, A.-S. TERNOIS, R. SCHWAN, et al. Low spatial frequency bias in schizophrenia is not face specific: when the integration of coarse and fine information fails. *Frontiers in psychology*, 2013, 4, 248.
193. LAVOIE, J., P. ILLIANO, T. D. SOTNIKOVA, R. R. GAINETDINOV, et al. The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders. *Biological psychiatry*, 2014, 75(6), 479–486.
194. LEE, T. S. Computations in the early visual cortex. *Journal of Physiology-Paris*, 2003, 97(2–3), 121–139.
195. LEE, W. W., I. TAJUNISAH, K. SHARMILLA, M. PEYMAN, et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2013, 54(12), 7785–7792.
196. LEIVADA, E. Vision, language and a protective mechanism towards psychosis. *Neuroscience letters*, 2016, 617, 178–181.
197. LEVIN, L. A., S. F. NILSSON, J. VER HOEVE, S. WU, et al. *Adler's Physiology of the Eye E-Book: Expert Consult-Online and Print*. Edition ed.: Elsevier Health Sciences, 2011. ISBN 0323081169.
198. LI, H., Z. ZHANG, M. R. BLACKBURN, S. W. WANG, et al. Adenosine and dopamine receptors coregulate photoreceptor coupling via gap junction phosphorylation in mouse retina. *Journal of Neuroscience*, 2013, 33(7), 3135–3150.

199. LI, S., N. HU, W. ZHANG, B. TAO, et al. Dysconnectivity of multiple brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Frontiers in psychiatry*, 2019, 10, 482.
200. LI, X.-B., W.-L. JIANG, Y.-J. WEN, C.-M. WANG, et al. The attenuated visual scanpaths of patients with schizophrenia whilst recognizing emotional facial expressions are worsened in natural social scenes. *Schizophrenia research*, 2020, 220, 155–163.
201. LIU, Q., J. ZHUANG AND J. MA Robust and fast pedestrian detection method for far-infrared automotive driving assistance systems. *Infrared Physics & Technology*, 2013, 60, 288–299.
202. LOUGHLAND, C. M., L. M. WILLIAMS AND A. W. HARRIS Visual scanpath dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia probands: evidence for a vulnerability marker? *Schizophr Res*, Mar 1 2004, 67(1), 11–21.
203. LUCK, S. J., C. J. LEONARD, B. HAHN AND J. M. GOLD Is attentional filtering impaired in schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 2019, 45(5), 1001–1011.
204. LYU, H., D. ST CLAIR, R. WU, P. J. BENSON, et al. Eye movement abnormalities can distinguish first-episode schizophrenia, chronic schizophrenia, and prodromal patients from healthy controls. *Schizophrenia Bulletin Open*, 2023, 4(1), sgac076.
205. MAHDI, A., J. QIN AND G. CROSBY DeepFeat: A bottom-up and top-down saliency model based on deep features of convolutional neural networks. *IEEE Transactions on Cognitive and Developmental Systems*, 2019, 12(1), 54–63.
206. MAITH, O., A. SCHWARZ AND F. H. HAMKER Optimal attention tuning in a neuro-computational model of the visual cortex–basal ganglia–prefrontal cortex loop. *Neural Networks*, 2021, 142, 534–547.
207. MARCUS, R., P. ERIC AND K. R. GABRIEL On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. *Biometrika*, 1976, 63(3), 655–660.
208. MAROSI, C., Z. FODOR AND G. CSUKLY From basic perception deficits to facial affect recognition impairments in schizophrenia. *Scientific Reports*, 2019a, 9(1), 8958.
209. MAROSI, C., Z. FODOR AND G. CSUKLY From basic perception deficits to facial affect recognition impairments in schizophrenia. *Scientific Reports*, 2019b, 9(1), 1–13.
210. MARTENS, U., U. ANSORGE AND M. KIEFER Controlling the unconscious: attentional task sets modulate subliminal semantic and visuomotor processes differentially. *Psychological Science*, 2011, 22(2), 282–291.
211. MARTENS, U. AND M. KIEFER Specifying attentional top-down influences on subsequent unconscious semantic processing. *Advances in cognitive psychology*, 2009, 5, 56.
212. MARTÍNEZ, A., S. A. HILLYARD, E. C. DIAS, D. J. HAGLER, et al. Magnocellular pathway impairment in schizophrenia: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(30), 7492–7500.
213. MARWICK, K. AND J. HALL Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br Med Bull*, 2008, 88(1), 43–58.

214. MASRI, R. A., U. GRÜNERT AND P. R. MARTIN Analysis of parvocellular and magnocellular visual pathways in human retina. *Journal of Neuroscience*, 2020, 40(42), 8132–8148.
215. MATHER, J. A. Saccadic eye movements to seen and unseen targets: Oculomotor errors in normal subjects resembling those of schizophrenics. *Journal of Psychiatric Research*, 1986, 20(1), 1–8.
216. MATHER, J. A. AND C. PUTCHAT Motor control of schizophrenics—I. Oculomotor control of schizophrenics: A deficit in sensory processing, not strictly in motor control. *Journal of Psychiatric Research*, 1982, 17(4), 343–360.
217. MATSUMOTO, Y., H. TAKAHASHI, T. MURAI AND H. TAKAHASHI Visual processing and social cognition in schizophrenia: relationships among eye movements, biological motion perception, and empathy. *Neuroscience research*, 2015, 90, 95–100.
218. MCWHINNEY, S., M. KOLENIC, K. FRANKE, M. FIALOVA, et al. Obesity as a risk factor for accelerated brain ageing in first-episode psychosis—a longitudinal study. *Schizophrenia Bulletin*, 2021, 47(6), 1772–1781.
219. MEIER, M. H., I. SHALEV, T. E. MOFFITT, S. KAPUR, et al. Microvascular abnormality in schizophrenia as shown by retinal imaging. *American journal of Psychiatry*, 2013, 170(12), 1451–1459.
220. MELICHER, T., J. HORACEK, J. HLINKA, F. SPANIEL, et al. White matter changes in first episode psychosis and their relation to the size of sample studied: a DTI study. *Schizophrenia research*, 2015, 162(1–3), 22–28.
221. MELLONI, L., S. VAN LEEUWEN, A. ALINK AND N. G. MÜLLER Interaction between bottom-up saliency and top-down control: how saliency maps are created in the human brain. *Cerebral Cortex*, 2012, 22(12), 2943–2952.
222. MIKOLAS, P., T. MELICHER, A. SKOCH, M. MATEJKA, et al. Connectivity of the anterior insula differentiates participants with first-episode schizophrenia spectrum disorders from controls: a machine-learning study. *Psychological medicine*, 2016, 46(13), 2695–2704.
223. MILLER, M., P. PASIK AND T. PASIK Extrageniculostriate vision in the monkey. VII. Contrast sensitivity functions. *Journal of neurophysiology*, 1980, 43(6), 1510–1526.
224. MIRSCH, T., C. LEHRER AND R. JUNG Digital nudging: Altering user behavior in digital environments 2017.
225. MORGAN, V. A., M. CLARK, J. CREWE, G. VALURI, et al. Congenital blindness is protective for schizophrenia and other psychotic illness. A whole-population study. *Schizophrenia research*, 2018, 202, 414–416.
226. MORITA, K., K. MIURA, M. FUJIMOTO, H. YAMAMORI, et al. Eye movement abnormalities and their association with cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia research*, Jul 2019, 209, 255–262.
227. MURABITO, F., C. SPAMPINATO, S. PALAZZO, D. GIORDANO, et al. Top-down saliency detection driven by visual classification. *Computer Vision and Image Understanding*, 2018, 172, 67–76.

228. MURPHY, S. T. AND R. B. ZAJONC Affect, cognition, and awareness: affective priming with optimal and suboptimal stimulus exposures. *Journal of personality and social psychology*, 1993, 64(5), 723.
229. NAKAJIMA, M., L. I. SCHMITT AND M. M. HALASSA Prefrontal cortex regulates sensory filtering through a basal ganglia-to-thalamus pathway. *Neuron*, 2019, 103(3), 445–458. e410.
230. NASSER, J. A., A. D. PARIGI, K. MERHIGE, C. WOLPER, et al. Electroretinographic detection of human brain dopamine response to oral food stimulation. *Obesity*, 2013, 21(5), 976–980.
231. NEUHAUS, A. H., C. KARL, E. HAHN, N. R. TREMPER, et al. Dissection of early bottom-up and top-down deficits during visual attention in schizophrenia. *Clinical neurophysiology*, 2011, 122(1), 90–98.
232. NORRIS, C. J. The negativity bias, revisited: Evidence from neuroscience measures and an individual differences approach. *Social neuroscience*, 2021, 16(1), 68–82.
233. NOTREDAME, C.-E., D. PINS, S. DENEVE AND R. JARDRI What visual illusions teach us about schizophrenia. *Frontiers in integrative neuroscience*, 2014, 8, 63.
234. NOUDOOST, B. AND T. MOORE Control of visual cortical signals by prefrontal dopamine. *Nature*, 2011, 474(7351), 372–375.
235. NUMMENMAA, L., J. HYÖNÄ AND M. G. CALVO Eye movement assessment of selective attentional capture by emotional pictures. *Emotion*, 2006, 6(2), 257.
236. O'CALLAGHAN, C., K. KVERAGA, J. M. SHINE, R. B. ADAMS JR, et al. Predictions penetrate perception: Converging insights from brain, behaviour and disorder. *Consciousness and cognition*, 2017, 47, 63–74.
237. OBAYASHI, C., T. NAKASHIMA, T. ONITSUKA, T. MAEKAWA, et al. Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. *Clinical neurophysiology*, 2009, 120(8), 1525–1533.
238. OBYEDKOV, I., M. SKUHAREUSKAYA, O. SKUGAREVSKY, V. OBYEDKOV, et al. Saccadic eye movements in different dimensions of schizophrenia and in clinical high-risk state for psychosis. *BMC psychiatry*, 2019, 19(1), 1–10.
239. ORGANIZATION, W. H. ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision 1992, Volume 1= CIM-10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes: Dixième Révision 1992, Volume 1 1992.
240. ORTIZ, G., J. V. ODOM, C. L. PASSAGLIA AND R. T. TZEKOV Efferent influences on the bioelectrical activity of the retina in primates. *Documenta Ophthalmologica*, 2017, 134(1), 57–73.
241. PAN, J., E. SAYROL, X. GIRO-I-NIETO, K. MCGUINNESS, et al. Shallow and deep convolutional networks for saliency prediction. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 2016, p. 598–606.
242. PANICHELLO, M. F., O. S. CHEUNG AND M. BAR Predictive feedback and conscious visual experience. *Frontiers in psychology*, 2013, 3, 620.

243. PARNAUDEAU, S., S. S. BOLKAN AND C. KELLENDONK The mediodorsal thalamus: an essential partner of the prefrontal cortex for cognition. *Biological psychiatry*, 2018, 83(8), 648–656.
244. PARR, T. AND K. J. FRISTON Attention or salience? *Current opinion in psychology*, 2019, 29, 1–5.
245. PASTERNAK, S. AND S. H. UTT Subject perception of newspaper characteristics based on front page design. *Newspaper Research Journal*, 1986, 8(1), 29–35.
246. PAŠTRNÁK, M., A. DORAZILOVÁ AND M. RODRIGUEZ Vizuální Percepce a Její Narušení U Schizofrenního Onemocnění-Přehledová Studie. *Ceskoslovenska Psychologie*, 2017, 61(6), 593–604.
247. PATEL, G. A. AND K. SATHIAN Visual search: bottom-up or top-down. *Frontiers in Bioscience*, 2000, 5, D169-D193.
248. PATTERSON, S. S., M. A. MAZZAFERRI, A. S. BORDT, J. CHANG, et al. Another Blue-ON ganglion cell in the primate retina. *Current Biology*, 2020, 30(23), R1409–R1410.
249. PELINO, C. J. AND J. J. PIZZIMENTI The miniature multitasker: what makes the hypothalamus so important to the eye and visual system? *Review of Optometry*, 2014, 151(5), 76–78.
250. PÉREZ-FERNÁNDEZ, V., D. G. HARMAN, J. W. MORLEY AND M. A. CAMERON Optimized method to quantify dopamine turnover in the mammalian retina. *Analytical chemistry*, 2017, 89(22), 12276–12283.
251. PETERS, R. J., A. IYER, L. ITTI AND C. KOCH Components of bottom-up gaze allocation in natural images. *Vision research*, 2005, 45(18), 2397–2416.
252. PHILLIPS, W. A. AND S. M. SILVERSTEIN Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 2003, 26(1), 65–82.
253. PHILLIPSON, O. AND J. HARRIS Perceptual changes in schizophrenia: a questionnaire survey. *Psychological medicine*, 1985, 15(4), 859–866.
254. PICCOLINO, M., J. NEYTON AND H. GERSCHENFELD Decrease of gap junction permeability induced by dopamine and cyclic adenosine 3': 5'-monophosphate in horizontal cells of turtle retina. *Journal of Neuroscience*, 1984, 4(10), 2477–2488.
255. POLEC, J., R. VARGIC, F. CSÓKA, E. SMOLEJOVÁ, et al. Detection of schizophrenia spectrum disorders using saliency maps. In *2017 IEEE 11th International Conference on Application of Information and Communication Technologies (AICT)*. IEEE, 2017, p. 1–5.
256. POLTORATSKI, S., A. MAIER, A. T. NEWTON AND F. TONG Figure-ground modulation in the human lateral geniculate nucleus is distinguishable from top-down attention. *Current Biology*, 2019, 29(12), 2051–2057. e2053.
257. POTTER, W. J. *Media effects*. Edition ed.: Sage publications, 2012. ISBN 1452289751.
258. QIAN, H. AND H. RIPPS The GABAC receptors of retinal neurons. *Progress in brain research*, 2001, 131, 295–308.

259. RAUSS, K., S. SCHWARTZ AND G. POURTOIS Top-down effects on early visual processing in humans: A predictive coding framework. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, 35(5), 1237–1253.
260. REIF, A., M. SCHECKLMANN, E. EIRICH, C. P. JACOB, et al. A functional promoter polymorphism of neuronal nitric oxide synthase moderates prefrontal functioning in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011, 14(7), 887–897.
261. REITSAMER, H. A., R. PFLUG, M. FRANZ AND S. HUBER Dopaminergic modulation of horizontal-cell-axon-terminal receptive field size in the mammalian retina. *Vision research*, 2006, 46(4), 467–474.
262. RIETH, C. A. AND D. E. HUBER Priming and habituation for faces: Individual differences and inversion effects. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 2010, 36(3), 596.
263. RODRIGO, D. B. SHINE_color and Lum_fun: A set of tools to control luminance of colorful images. [Version for 0.3. 2021].
264. ROEDDIGER, T. GazePointHeatMap. [2018].
265. ROISER, J., K. STEPHAN, H. DEN OUDEN, T. BARNES, et al. Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychological medicine*, 2009, 39(2), 199–209.
266. ROSKA, B. AND M. MEISTER 13 The Retina Dissects the Visual Scene. *The new visual neurosciences*, 2014, 163.
267. ROY, A., M. ROY, J. BERMAN AND B. GONZALEZ Blue cone electroretinogram amplitudes are related to dopamine function in cocaine-dependent patients. *Psychiatry research*, 2003, 117(2), 191–195.
268. ROY, S. AND G. D. FIELD Dopaminergic modulation of retinal processing from starlight to sunlight. *Journal of pharmacological sciences*, 2019, 140(1), 86–93.
269. SAMANI, N. N., F. A. PROUDLOCK, V. SIRAM, C. SURAWEERA, et al. Retinal layer abnormalities as biomarkers of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44(4), 876–885.
270. SANOCKI, T. AND W. EPSTEIN Priming spatial layout of scenes. *Psychological Science*, 1997, 374–378.
271. SEHATPOUR, P., E. C. DIAS, P. D. BUTLER, N. REVHEIM, et al. Impaired visual object processing across an occipital-frontal-hippocampal brain network in schizophrenia: an integrated neuroimaging study. *Archives of general psychiatry*, 2010, 67(8), 772–782.
272. SHAW, A. D., L. KNIGHT, T. C. A. FREEMAN, G. M. WILLIAMS, et al. Oscillatory, Computational, and Behavioral Evidence for Impaired GABAergic Inhibition in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, Feb 26 2020, 46(2), 345–353.
273. SHERMAN, S. M. AND R. W. GUILLERY *Exploring the thalamus and its role in cortical function*. Edition ed.: MIT press, 2006. ISBN 0262195321.
274. SHIN, Y.-W., M. H. NA, T. H. HA, D.-H. KANG, et al. Dysfunction in configural face processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2008, 34(3), 538–543.

275. SHOSHINA, I., E. ISAJEVA, Y. MUKHITOVA, I. TREGUBENKO, et al. The internal noise of the visual system and cognitive functions in schizophrenia. *Procedia Computer Science*, 2020, 169, 813–820.
276. SHOSHINA, I., Y. V. MUKHITOVA, I. TREGUBENKO, S. PRONIN, et al. Contrast sensitivity of the visual system and cognitive functions in schizophrenia and depression. *Human Physiology*, 2021, 47, 516–527.
277. SHOSHINA, I., Y. SHELEPIN, E. VERSHININA AND K. NOVIKOVA The spatial-frequency characteristics of the visual system in schizophrenia. *Human Physiology*, 2015, 41, 251–260.
278. SHREENATH, S. Implementation of Graph Based Visual Saliency algorithm. In. <https://github.com>, 2019.
279. SCHEIR, G., P. HANSELAER AND W. RYCKAERT Pupillary light reflex, receptive field mechanism and correction for retinal position for the assessment of visual discomfort. *Lighting Research & Technology*, 2019, 51(2), 291–303.
280. SCHIFFMAN, J., E. KLINE, N. D. JAMESON, H. J. SORENSEN, et al. Premorbid multivariate prediction of adult psychosis-spectrum disorder: A high-risk prospective investigation. *Schizophrenia research*, 2015, 168(1–2), 74–78.
281. SCHUBERT, E., K. HENRIKSSON AND T. MCNEIL A prospective study of offspring of women with psychosis: visual dysfunction in early childhood predicts schizophrenia-spectrum disorders in adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2005, 112(5), 385–393.
282. SCHÜTT, H. H., L. O. ROTHKEGEL, H. A. TRUKENBROD, R. ENGBERT, et al. Disentangling bottom-up versus top-down and low-level versus high-level influences on eye movements over time. *Journal of vision*, 2019, 19(3), 1–1.
283. SILVERSTEIN, S., S. ALL, R. KASI, S. BERTEN, et al. Increased fusiform area activation in schizophrenia during processing of spatial frequency-degraded faces, as revealed by fMRI. *Psychological medicine*, 2010a, 40(7), 1159.
284. SILVERSTEIN, S., M. HATASHITA-WONG, L. SCHENKEL, S. WILKNISS, et al. Reduced top-down influences in contour detection in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2006, 11(2), 112–132.
285. SILVERSTEIN, S., B. P. KEANE, R. BLAKE, A. GIERSCH, et al. Vision in schizophrenia: why it matters. *Frontiers in psychology*, 2015, 6, 41.
286. SILVERSTEIN, S. M. Visual perception disturbances in schizophrenia: a unified model. *The neuropsychopathology of schizophrenia*, 2016, 77–132.
287. SILVERSTEIN, S. M., S. BERTEN, B. ESSEX, S. D. ALL, et al. Perceptual organization and visual search processes during target detection task performance in schizophrenia, as revealed by fMRI. *Neuropsychologia*, 2010b, 48(10), 2886–2893.
288. SILVERSTEIN, S. M., S. BERTEN, B. ESSEX, I. KOVACS, et al. An fMRI examination of visual integration in schizophrenia. *Journal of integrative neuroscience*, 2009, 8(02), 175–202.
289. SILVERSTEIN, S. M., S. I. FRADKIN AND D. L. DEMMIN Schizophrenia and the retina: towards a 2020 perspective. *Schizophrenia research*, 2020, 219, 84–94.

290. SILVERSTEIN, S. M. AND B. P. KEANE Perceptual organization impairment in schizophrenia and associated brain mechanisms: review of research from 2005 to 2010. *Schizophrenia Bulletin*, 2011, 37(4), 690–699.
291. SILVERSTEIN, S. M., B. P. KEANE, Y. WANG, D. MIKKILINENI, et al. Effects of short-term inpatient treatment on sensitivity to a size contrast illusion in first-episode psychosis and multiple-episode schizophrenia. *Frontiers in psychology*, 2013, 4, 466.
292. SILVERSTEIN, S. M., A. LAI, K. M. GREEN, C. CROSTA, et al. Retinal microvasculature in schizophrenia. *Eye and Brain*, 2021, 205–217.
293. SILVERSTEIN, S. M. AND R. ROSEN Schizophrenia and the eye. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2015, 2(2), 46–55.
294. SINGH, S. N. AND G. A. CHURCHILL JR Arousal and advertising effectiveness. *Journal of Advertising*, 1987, 16(1), 4–40.
295. SKLAR, A. L., B. A. COFFMAN, G. HAAS, A. GHUMAN, et al. Inefficient visual search strategies in the first-episode schizophrenia spectrum. *Schizophrenia research*, 2020, 224, 126–132.
296. SKOTTUN, B. C. On the use of spatial frequency to isolate contributions from the magnocellular and parvocellular systems and the dorsal and ventral cortical streams. *Neurosci Biobehav Rev*, Sep 2015, 56, 266–275.
297. SKOTTUN, B. C. AND J. R. SKOYLES Contrast sensitivity and magnocellular functioning in schizophrenia. *Vision research*, 2007, 47(23), 2923–2933.
298. SOLOMON, S. G. Retinal ganglion cells and the magnocellular, parvocellular, and koniocellular subcortical visual pathways from the eye to the brain. In *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, 2021, vol. 178, p. 31–50.
299. SPENCE, C. Crossmodal spatial attention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1191(1), 182–200.
300. SR Research Experiment Builder 2.3.1 [Computer software]. (2020). Mississauga, Ontario, Canada: SR Research Ltd.
301. STÄBLEIN, M., H. STORCHAK, D. GHINEA, D. KRAFT, et al. Visual working memory encoding in schizophrenia and first-degree relatives: neurofunctional abnormalities and impaired consolidation. *Psychological medicine*, 2019, 49(1), 75–83.
302. STIDWILL, D. AND R. FLETCHER *Normal binocular vision: Theory, investigation and practical aspects*. Edition ed.: John Wiley & Sons, 2017. ISBN 1119480337.
303. STOKES, D. AND S. BIGGS The dominance of the visual. *Perception and its Modalities*, 2014, 350–378.
304. SUK, H. J. AND H. IRTEL Emotional response to color across media. Color Research & Application: Endorsed by Inter-Society Color Council, The Colour Group (Great Britain), Canadian Society for Color, Color Science Association of Japan, Dutch Society for the Study of Color, The Swedish Colour Centre Foundation, Colour Society of Australia, Centre Français de la Couleur, 2010, 35(1), 64–77.
305. SUN, C., J. J. WANG, D. A. MACKEY AND T. Y. WONG Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Survey of ophthalmology*, 2009, 54(1), 74–95.

306. SZIKLAI, G. Some studies in the speed of visual perception. *IRE Transactions on Information Theory*, 1956, 2(3), 125–128.
307. TAKAHASHI, S., E. TANABE, K. YARA, M. MATSUURA, et al. Impairment of exploratory eye movement in schizophrenia patients and their siblings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, Oct 2008, 62(5), 487–493.
308. TAKAYANAGI, Y., D. SASABAYASHI, T. TAKAHASHI, A. FURUICHI, et al. Reduced Cortical Thickness in Schizophrenia and Schizotypal Disorder. *Schizophr Bull*, Feb 26 2020, 46(2), 387–394.
309. TAPIA, E. AND B. G. BREITMEYER Visual consciousness revisited: magnocellular and parvocellular contributions to conscious and nonconscious vision. *Psychological Science*, 2011, 22(7), 934–942.
310. TATLER, B. W. The central fixation bias in scene viewing: Selecting an optimal viewing position independently of motor biases and image feature distributions. *Journal of vision*, 2007, 7(14), 4–4.
311. TEAM, R. C. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. [Version for 4.2. 1. 2020].
312. THEEUWES, J. Top-down and bottom-up control of visual selection. *Acta psychologica*, 2010, 135(2), 77–99.
313. TORRALBA, A., A. OLIVA, M. S. CASTELHANO AND J. M. HENDERSON Contextual guidance of eye movements and attention in real-world scenes: the role of global features in object search. *Psychological review*, 2006, 113(4), 766.
314. TRAPP, S. AND M. BAR Prediction, context, and competition in visual recognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2015, 1339(1), 190–198.
315. TSCHACHER, W., R. GENNER, J. BRYJOVÁ, E. SCHALLER, et al. Investigating vision in schizophrenia through responses to humorous stimuli. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2015, 2(2), 84–88.
316. UHLHAAS, P. J., I. MILLARD, L. MUETZELFELDT, H. V. CURRAN, et al. Perceptual organization in ketamine users: preliminary evidence of deficits on night of drug use but not 3 days later. *Journal of Psychopharmacology*, 2007, 21(3), 347–352.
317. UHLHAAS, P. J., W. A. PHILLIPS, G. MITCHELL AND S. M. SILVERSTEIN Perceptual grouping in disorganized schizophrenia. *Psychiatry research*, 2006, 145(2–3), 105–117.
318. UNGERLEIDER, S. K. AND L. G Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annual review of neuroscience*, 2000, 23(1), 315–341.
319. UNO, Y. AND J. T. COYLE Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2019, 73(5), 204–215.
320. URWYLER, P., T. NEF, A. KILLEN, D. COLLERTON, et al. Visual complaints and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2014, 20(3), 318–322.
321. VALDEZ, P. AND A. MEHRABIAN Effects of color on emotions. *Journal of Experimental Psychology: General*, 1994, 123(4), 394.

322. VARELA, C. Thalamic neuromodulation and its implications for executive networks. *Frontiers in neural circuits*, 2014, 8, 69.
323. VAZIRI-PASHKAM, M., J. TAYLOR AND Y. XU Spatial Frequency Tolerant Visual Object Representations in the Human Ventral and Dorsal Visual Processing Pathways. *J Cogn Neurosci*, Jan 2019, 31(1), 49–63.
324. VEALE, R., Z. M. HAFED AND M. YOSHIDA How is visual salience computed in the brain? Insights from behaviour, neurobiology and modelling. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2017, 372(1714), 20160113.
325. VENKATASUBRAMANIAN, G., P. JAYAKUMAR, B. GANGADHAR AND M. KESHAVAN Automated MRI parcellation study of regional volume and thickness of prefrontal cortex (PFC) in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2008, 117(6), 420–431.
326. VERUKI, M. L. Dopaminergic neurons in the rat retina express dopamine D2/3 receptors. *European Journal of Neuroscience*, 1997, 9(5), 1096–1100.
327. VERUKI, M. L. AND H. WÄSSLE Immunohistochemical Localization of Dopamine D Receptors in Rat Retina. *European Journal of Neuroscience*, 1996, 8(11), 2286–2297.
328. VITA, A., L. DE PERI, G. DESTE AND E. SACCHETTI Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry*, Nov 20 2012, 2(11), e190.
329. VUILLEUMIER, P. Affective and motivational control of vision. *Current opinion in neurology*, 2015, 28(1), 29–35.
330. WANDELL, B. A. *Foundations of vision*. Edition ed.: sinauer Associates, 1995. ISBN 0878938532.
331. WANNAN, C. M. J., V. L. CROPLEY, M. M. CHAKRAVARTY, C. BOUSMAN, et al. Evidence for Network-Based Cortical Thickness Reductions in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, Jul 1 2019, 176(7), 552–563.
332. WÄSSLE, H. Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Reviews Neuroscience*, 2004, 5(10), 747–757.
333. WELBOURNE, L. E., A. B. MORLAND AND A. R. WADE Population receptive field (pRF) measurements of chromatic responses in human visual cortex using fMRI. *Neuroimage*, Feb 15 2018, 167, 84–94.
334. WENTURA, D., M. ROHR AND J. DEGNER Masked emotional priming: A double dissociation between direct and indirect effects reveals non-conscious processing of emotional information beyond valence. *Consciousness and cognition*, 2017, 49, 203–214.
335. WHEELER, A. L. AND A. N. VOINESKOS A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Frontiers in human neuroscience*, 2014, 8, 653.
336. WICKHAM, H., M. AVERICK, J. BRYAN, W. CHANG, et al. Welcome to the tidyverse. In. *Journal of Open Source Software*, 2019, vol. 4, p. 1686.
337. WICHOWICZ, H. M., S. CISZEWSKI, K. ŻUK AND A. RYBAK-KORNELUK Hollow mask illusion—is it really a test for schizophrenia. *Psychiatr Pol*, 2016, 50(4), 741–745.

338. WILMS, L. AND D. OBERFELD Color and emotion: effects of hue, saturation, and brightness. *Psychological research*, 2018, 82(5), 896–914.
339. WITKOVSKY, P. Dopamine and retinal function. *Documenta Ophthalmologica*, 2004, 108(1), 17–39.
340. WOLF, A., K. UEDA AND Y. HIRANO Recent updates of eye movement abnormalities in patients with schizophrenia: A scoping review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2021, 75(3), 82–100.
341. WOLTZ, D. J. Perceptual and conceptual priming in a semantic reprocessing task. *Memory & Cognition*, 1996, 24(4), 429–440.
342. WUNDERLICH, K., U. R. BEIERHOLM, P. BOSSAERTS AND J. P. O'DOHERTY The human prefrontal cortex mediates integration of potential causes behind observed outcomes. *Journal of neurophysiology*, 2011, 106(3), 1558–1569.
343. XU, X., J. M. ICHIDA, J. D. ALLISON, J. D. BOYD, et al. A comparison of koniocellular, magnocellular and parvocellular receptive field properties in the lateral geniculate nucleus of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *The Journal of physiology*, 2001, 531(1), 203–218.
344. YAN, W., Y.-R. PENG, T. VAN ZYL, A. REGEV, et al. Cell atlas of the human fovea and peripheral retina. *Scientific Reports*, 2020, 10(1), 1–17.
345. YAN, Y., L. ZHAOPING AND W. LI Bottom-up saliency and top-down learning in the primary visual cortex of monkeys. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2018, 115(41), 10499–10504.
346. YANG, C. R. AND J. K. SEAMANS Dopamine D1 receptor actions in layers V-VI rat prefrontal cortex neurons in vitro: modulation of dendritic-somatic signal integration. *J Neurosci*, Mar 1 1996, 16(5), 1922–1935.
347. YANG, E., D. TADIN, D. M. GLASSER, S. W. HONG, et al. Visual context processing in schizophrenia. *Clinical psychological science*, 2013, 1(1), 5–15.
348. YI, Y. The indirect effects of advertisements designed to change product attribute beliefs. *Psychology & Marketing*, 1990, 7(1), 47–63.
349. YOSHIDA, M., K. MIURA, M. FUJIMOTO, H. YAMAMORI, et al. Aberrant visual salience in participants with schizophrenia during free-viewing of natural images. medRxiv, 2022, 2022.2011.2021.22282553.
350. ZEMON, V., S. HERRERA, J. GORDON, N. REVHEIM, et al. Contrast sensitivity deficits in schizophrenia: A psychophysical investigation. *European Journal of Neuroscience*, 2021, 53(4), 1155–1170.
351. ZHANG, A. J., R. JACOBY AND S. M. WU Light-and dopamine-regulated receptive field plasticity in primate horizontal cells. *Journal of Comparative Neurology*, 2011a, 519(11), 2125–2134.
352. ZHANG, D. AND A. ZAKIR Top-Down Saliency Detection Based on Deep-Learned Features. *International Journal of Computational Intelligence and Applications*, 2019, 18(02), 1950009.

353. ZHANG, Y., E. M. MEYERS, N. P. BICHOT, T. SERRE, et al. Object decoding with attention in inferior temporal cortex. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2011b, 108(21), 8850–8855.
354. ZHAO, Y., N. KERSCHER, U. EYSEL AND K. FUNKE D1 and D2 receptor-mediated dopaminergic modulation of visual responses in cat dorsal lateral geniculate nucleus. *The Journal of physiology*, 2002, 539(1), 223–238.
355. ZHU, G., Q. WANG AND Y. YUAN Tag-saliency: Combining bottom-up and top-down information for saliency detection. *Computer Vision and Image Understanding*, 2014, 118, 40–49.
356. ZHUO, C., H. TIAN, T. FANG, R. LI, et al. Neural mechanisms underlying visual and auditory processing impairments in schizophrenia: insight into the etiology and implications for tailoring preventive and therapeutic interventions. *American Journal of Translational Research*, 2020a, 12(12), 7657.
357. ZHUO, C., B. XIAO, C. CHEN, D. JIANG, et al. Antipsychotic agents deteriorate brain and retinal function in schizophrenia patients with combined auditory and visual hallucinations: A pilot study and secondary follow-up study. *Brain and behavior*, 2020b, 10(6), e01611.
358. ZHUO, C., B. XIAO, F. JI, X. LIN, et al. Patients with first-episode untreated schizophrenia who experience concomitant visual disturbances and auditory hallucinations exhibit co-impairment of the brain and retinas – a pilot study. *Brain Imaging and Behavior*, 2020c, 1–9.

7 PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA

A) Publikace, které byly základem této disertační práce:

ADÁMEK, Petr, et al. The Gaze of Schizophrenia Patients Captured by Bottom-up Saliency. *Schizophrenia*, 2024, 10.1: 21. **(IF =5,2)**

ADÁMEK, Petr; LANGOVÁ, Veronika; HORÁČEK, Jiří. Early-stage visual perception impairment in schizophrenia, bottom-up and back again. *Schizophrenia*, 2022, 8.1:27. **(IF =5,2)**

GRYGAROVÁ, Dominika, et al. Illuminating Smiles and Frowns: Visual-Affective Cueing Influences Viewer Perceptions of Page Layout Images. *Perceptual and Motor Skills*, 2020, 127.1: 75–97. **(IF =1,63)**

B) Ostatní publikace související s tématem práce:

LANGOVA, Veronika, et al. Ketamine disrupts locomotion and electrolocation in a novel model of schizophrenia, *Gnathonemus petersii* fish. *Journal of neuroscience research*, 2023, 101.7: 1098–1106. **(IF =4,18)**

JURÍČKOVÁ, Veronika, et al. „Behavioral inhibition in neutral and emotional contexts in acutely violent patients with schizophrenia spectrum disorders, *Current Psychology*, 42, 28, 24088–24096, 2023, Springer US New York **(IF = 2.8)**

C) Publikace bez vztahu k tématu, dedikované 3. lékařské fakultě s IF:

MÜLLER, Michal, et al. Conceptualisation of Uncertainty in Decision Neuroscience Research: Do We Really Know What Types of Uncertainties The Measured Neural Correlates Relate To?. *Integrative Psychological and Behavioral Science*, 2023, 57.1: 88–116. **(IF = 1.15)**

HAVLÍK, Marek, et al. Towards causal mechanisms of consciousness through focused transcranial brain stimulation. *Neuroscience of Consciousness*, 2023, 2023.1: niad008. **(IF = 2.97)**

GRYGAROVÁ, Dominika, et al. Impact of a long lockdown on mental health and the role of media use: web-based survey study. *JMIR Mental Health*, 2022, 9.6: e36050. **(IF = 5.64)**

KESNER, Ladislav; ADÁMEK, Petr; GRYGAROVÁ, Dominika. How Neuroimaging Can Aid the Interpretation of Art. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2021, 15: 702473. **(IF = 3.33)**

KESNER, Ladislav, et al. Fusiform activity distinguishes between subjects with low and high xenophobic attitudes toward refugees. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2020, 14: 513320. **(IF = 3.21)**

ADÁMEK, Petr, et al. Tracking artistic transformations: comparing paintings and their source photographs. *Ceskoslovenska Psychologie*, 2019, 63.3: 337–353. **(IF = 0,46)**

D) Publikace bez IF:

ADÁMEK, Petr, et al. Art in the Cascade of Brain Areas. *e-Rhizome*, 2020, 2.1: 53–63.

ADÁMEK, Petr. Teoretické modely působení umělecké intence na diváka a jejich experimentální ověření. *Acta Universitatis Carolinae Philosophica et Historica*, 2019, 2: 169–175.

8 PŘÍLOHY – ORIGINÁLY UPLATŇOVANÝCH STUDIÍ